

University of Groningen

Het Syndroom van Marfan : Een literatuurstudie, klinisch en biochemisch onderzoek

Deckers, P.F.H.L.M.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1967

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Deckers, P. F. H. L. M. (1967). *Het Syndroom van Marfan : Een literatuurstudie, klinisch en biochemisch onderzoek*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

23/3/67

HET SYNDROOM VAN MARFAN

P. F. L. H. M. DECKERS

ERRATA

naast pag. 5 2e bijschrift v.b.

voor:

Afb. 11 Schema van roentgenbeeld

leze men:

Afb. 10 Schema van roentgenbeeld

pag. 14 18e regel v.o.

voor:

hartcatheterisatie vindt men een verhoogde zuurstofverzadiging en soms ook

leze men:

hartcatheterisatie vindt men een verhoogde zuurstofverzadiging in het rechter atrium en soms ook

pag. 37 14e regel v.o.

voor:

Bij de kyfoscoliose naar links stond het hart in acht gevallen

leze men:

Bij de kyfoscoliose naar links stond het hart in zeven van de acht gevallen

HET SYNDROOM VAN MARFAN

STELLINGEN

I

Voor de, na repositie stabiele, eenvoudige ongecompliceerde, traumatische heupluxatie is een kort durende rustperiode als therapie te verkiezen boven een langdurige fixatie in gips- of rekverband.

Trojan, E. u.a., *Ergebn. Chir. Orthop.* 40 : 90, 1956.

II

De elektromyografie is een belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek van de hernia nuclei pulposi.

Kambin, P. e.a., *J. amer. med. Ass.* 181, 6 : 472, 1962.
Most van Spijk, van der, *Acad. Proefschrift*, 1965.

III

Bij het behandelen van ozaena zijn met reserpine soms fraaie resultaten te boeken.

Erler, R. u.a., *Z. Laryng. Rhinol.* 43, 11 : 660, 1964.

IV

De geautomatiseerde bepaling van het serumgehalte aan eiwitgebonden jodium (P.B.I.) geschiedt volgens de methode van de natte destructie. Men dient er op bedacht te zijn, dat de aldus verkregen waarden lager kunnen zijn dan die welke worden verkregen met de droge destructie.

Kingsley, G. F., *Standard Methods of Clinical Chemistry* 3 : 147, 1958.

V

Niet de prae-existente, latente, doch alleen de tijdens de zwangerschap bij de moeder opgetreden toxoplasmose kan tot beschadiging van de vrucht aanleiding geven.

Kirchhoff, H., *Toxoplasmose* 106, 1966, Georg Thieme Verlag.

VI

Bij het onderzoek van het geslachtschromatine van pasgeborenen dient men er rekening mee te houden, dat dit in het wangslimvlies van meisjes in de eerste twee dagen minder frequent voorkomt dan normaal.

Smith, D. W. e.a., *Pediatrics* 30 : 707, 1962.

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

VII

Het geven van een duidelijk huwelijksadvies bij erfelijke ziekten verdient meer aandacht.

VIII

Bij het behandelen van het diabetisch coma kan correctie van de hypofosfataemie van groot belang zijn.

Os, G. A. J., van, Het metabolisme. Symposium Nijmegen 36, 1957.

IX

Bij de intraveneuze pyelografie blijkt de zonografie vaak een belangrijke diagnostische aanwinst.

Swart, B., Der Radiologe 6, 5 : 177, 1965.

X

Er wordt, zowel bij de haemodialyse als bij de peritoneaaldialyse, te weinig gebruik gemaakt van hydrostatische drukverschillen.

Vink, C. L. J. e.a., Proc. EDTA 2 : 265, 1965.

XI

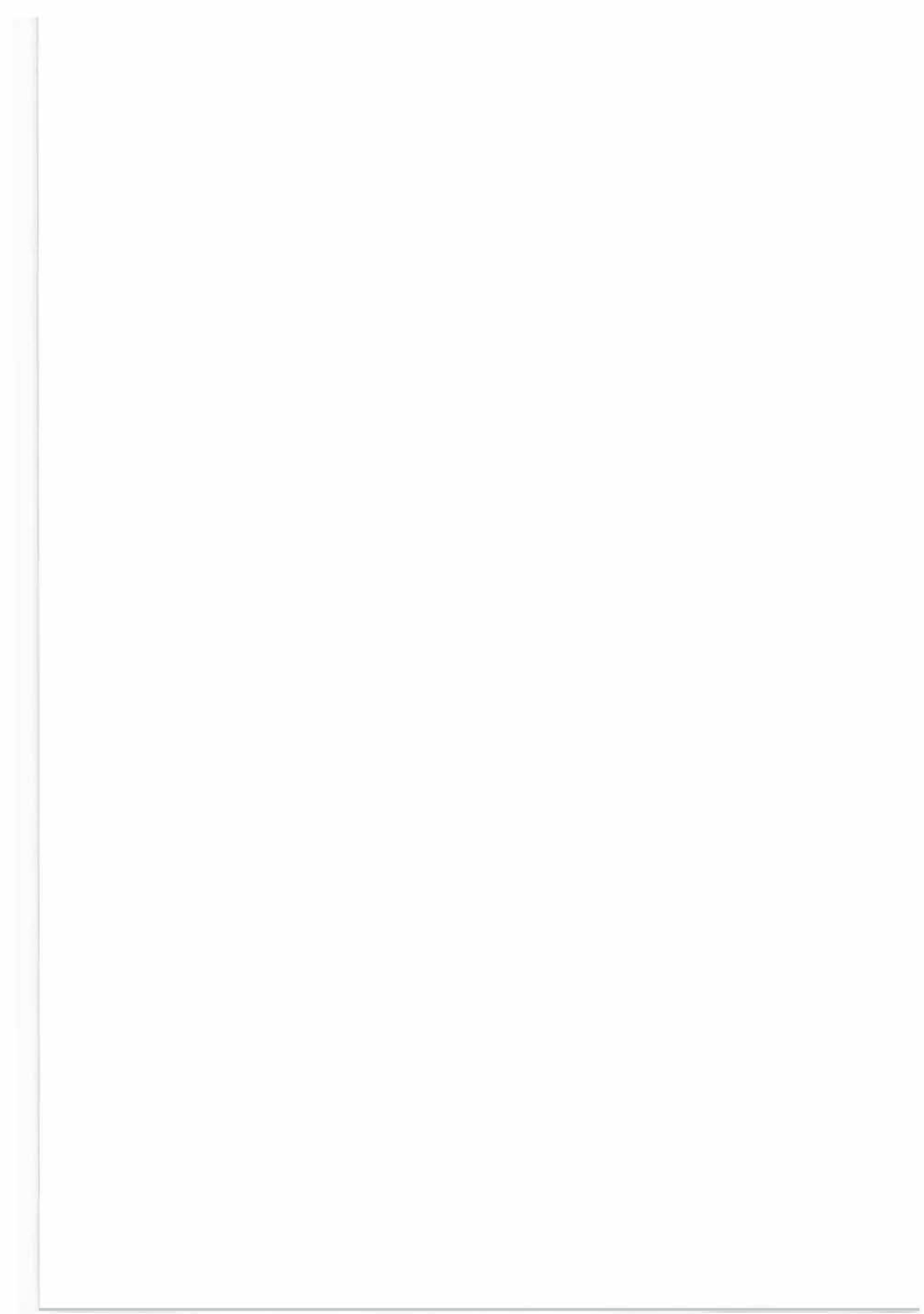
Tussen de mortaliteit aan de acute renale insufficiëntie en de intensiteit van haar behandeling bestaat een negatieve correlatie.

Parsons, F. M. e.a., Lancet 21 : 129, 1961.

XII

De toevoeging van „para” aan „nymph” vloeide voort uit angst voor de mythologische krachten en voor de emancipatie van de vrouw.

P. F. L. H. M. DECKERS, februari 1967.



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

HET SYNDROOM VAN MARFAN

Een literatuurstudie,
klinisch en biochemisch onderzoek

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN HET
DOCTORAAT IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS MR. E. H. S'JACOB,
HOOGLERaar IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 22 FEBRUARI 1967
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

PIUS FRANCISCUS LAURENTIUS HUBERTUS MARIA DECKERS

GEBOREN TE 'S-HERTOGENBOSCH

DRUKKERIJ GEBR. JANSSEN N.V. NIMEGEN 1967

PROMOTOR:
PROF. DR. E. MANDEMA

COREFERENT:
DR. J. VEGTER

Aan mijn vrouw

INHOUD

Woord vooraf	VII
Inleiding.	IX
Hoofdstuk I Definitie van het ziektebeeld en beschrijving van een patiënt . . .	1
Hoofdstuk II Historische inleiding.	5
Hoofdstuk III Klinische en macroscopische cardiovasculaire afwijkingen . . .	7
Hoofdstuk IV Microscopische cardiovasculaire afwijkingen en overzicht der obducties uit de literatuur	46
Hoofdstuk V Oogafwijkingen	65
Hoofdstuk VI Habitusafwijkingen	92
Hoofdstuk VII Longafwijkingen	115
Hoofdstuk VIII Afwijkingen in het centrale zenuwstelsel	116
Hoofdstuk IX Nierafwijkingen	119
Hoofdstuk X Zeldzame andere afwijkingen	121
Hoofdstuk XI Frequentie van het vóórkomen der symptomen	123
Hoofdstuk XII Aetiologie en pathogenese	128
Hoofdstuk XIII Heredititeit	148
Hoofdstuk XIV Frequentie van het vóórkomen van het syndroom	160
Hoofdstuk XV Beloop en prognose	163
Hoofdstuk XVI Diagnostiek	167
Hoofdstuk XVII Differentiaaldiagnostiek.	170
Hoofdstuk XVIII Therapie	172
Hoofdstuk XIX De bindweefselstofwisseling	174
Hoofdstuk XX Eigen klinisch onderzoek	226
Hoofdstuk XXI Eigen biochemisch onderzoek	401
Samenvatting – Summary – Résumé	443
Literatuurlijst.	449

WOORD VOORAF

Prof. Dr. E. Mandema, mijn promotor, wil ik op de allereerste plaats hartelijk danken voor de vele zorg en tijd, die hij aan mijn onderzoek en manuscript besteed heeft en voor zijn zeer waardevolle adviezen.

Het initiatief tot deze studie werd in 1958 genomen door Prof. Dr. F. v. Buchem, die ook de eerste aanwijzingen gaf voor het fysisch onderzoek en de literatuurstudie.

Het R.K. Binnenziekenhuis te Eindhoven verleende financiële steun bij het onderzoek der eerste patiënten, en Dr. A. Lips, internist aldaar, gaf mij, naast een deel van mijn interne opleiding, zijn gewaardeerde adviezen en verschaft mij de nodige faciliteiten, die het mogelijk maakten met het onderzoek te beginnen.

Dr. Tj. Lettinga, oogarts te Hengelo, vele andere collegae in den lande, als ook de Nederlandse Organisatie ter Voorkoming van Blindheid, dank ik zeer voor hun grote hulp bij het vinden en bezoeken der patiënten.

De Directie van het Bartholomeus Blindeninstituut te Zeist dank ik hartelijk voor haar hulp bij het vinden van geschikte controlepersonen.

Prof. Dr. A. Arends nam tijdelijk de leiding van mijn onderzoek over en gaf waardevolle adviezen ten aanzien van de pathologisch-anatomische aspecten ervan.

Prof. Dr. G. Anders bestudeerde nauwgezet de hereditaire aspecten en heeft veel tijd besteed aan verscheidene grondige besprekingen van dit onderwerp.

Prof. Dr. H. Dekking verleende grote faciliteiten voor het bestuderen van zijn patiëntenmateriaal, verstrekke de nodige foto's en beschouwde kritisch het oogheelkundig deel.

Prof. Dr. N. Orie en Prof. Dr. H. Doornbos dank ik eveneens voor de grote aandacht die zij aan mijn dissertatie gaven.

Prof. Dr. J. Nieveen en Dr. H. de Vries waren zo welwillend om de betreffende roentgenfoto's en elektrocardiogrammen mede te beoordelen.

Dr. K. de Vries gaf vele hooggewaardeerde adviezen inzake de bewerking van het materiaal.

De biochemische bepalingen werden, onder nauwgezet toezicht van Dr. J. Vegter, in haar laboratorium in de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen verricht door Mej. G. Detmar, met waardevolle medewerking van Prof. Dr. F. Loomeyer en Dr. A. Seijen.

Met grote zorg werd de verzending van het nodige materiaal geregeld door het personeel van genoemd laboratorium.

Het biochemisch onderzoek werd verricht met financiële steun van de Organisatie van Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek, waarvoor ik zeer erkentelijk ben.

De heer Pasma heeft met grote kundigheid de foto's en tekeningen verzorgd.

De heer Borghouts voerde met grote toewijding de taalcorrecties uit.

Aan de dames Bulthuis en Westra, Verweij en Fraaye mijn dank voor hun typewerk.

Monsieur le Professeur Lekieffre, je vous remercie beaucoup pour vôtre thèse, qui me donnait des renseignements très importants.

Professor Berendson, I thank you very much for the literature and information about the research you made in this field.

Ook aan alle anderen, die hebben medegewerkt aan de totstandkoming van dit proefschrift, betuig ik hier mijn bijzonder hartelijke dank.

INLEIDING

Het syndroom van MARFAN, helaas ook nog vaak naar één van zijn symptomen „ARACHNODACTYLIE” genoemd, is een ernstige aandoening met vele aspecten, waarover nog weinig bekend is en die, ons inziens ten onrechte, wordt beschouwd als een zeer zeldzame afwijking, waarvoor bovendien geen therapie bestaat. Het syndroom van Marfan geniet dan ook in medische kringen te weinig aandacht en bekendheid.

Daar dit syndroom beslist niet zo zeldzaam is als algemeen wordt aangenomen en mede omdat belangrijke preventieve, en zeker ook andere, zij het nog slechts symptomatische, therapeutische mogelijkheden bestaan en groeien, kwam het ons belangrijk voor om, na een grondige studie der, reeds zeer omvangrijke, wereldliteratuur, een zo volledig mogelijk overzicht te geven van alles wat tot nu toe bekend is over dit syndroom.

Wij hopen er aldus toe bij te dragen, dat vele patiënten in de toekomst, meer dan tot dusver, vroegtijdig ontdekt zullen worden en zij de vruchten kunnen plukken van de groeiende therapeutische mogelijkheden ook op dit terrein.

Tevens hebben wij getracht door een eigen onderzoek de kennis der pathogenese te verdiepen en hulpmiddelen voor de diagnostiek te vinden. Wij gingen hierbij uit van de volgende feiten:

I. In 1959 publiceerde Sjoerdsma (466) een onderzoek, waarbij hij bij acht van de tien door hem onderzochte patiënten met het syndroom van Marfan, een duidelijke verhoging van de uitscheiding van hydroxyproline met de urine per etmaal vond.

II. In 1958 vond Bacchus (21) een verlaging van het serum mucoproteïden-gehalte bij al zijn zes patiënten, en een, normaal niet voorkomende, daling van dit gehalte na toediening van vitamine C.

Deze waarnemingen leken ons zo belangrijk, dat wij het plan opvatten ze te controleren bij een voldoende groot aantal patiënten, van wie wij met zekerheid mochten aannemen, dat zij leden aan het syndroom van Marfan, en tevens bij hun normaal lijkende familieleden. Ook onderzochten wij bloed en urine van patiënten, die – weliswaar om onvoldoende redenen – hadden doen denken aan het bestaan van het syndroom van Marfan, alsook van patiënten met alleen een hereditaire lensdislocatie, en ten slotte van een goede controlegroep.

Voorts werden de volgende onderzoeken verricht:

I. Bij een aantal patiënten werd het hydroxyprolinegehalte van het serum bepaald, en werd nagegaan of hierin, of in de 24-uurs uitscheiding van hydroxyproline, veranderingen optraden na toediening van hydroxyproline of gelatine per os.

II. Een onderzoek naar een eventuele samenhang tussen enerzijds de leeftijd of het geslacht der patiënten, de volledigheid van het ziektebeeld bij een patiënt of de aanwezigheid van bepaalde symptoomgroepen, en anderzijds het serumgehalte aan mucoproteïden en hydroxyproline of de 24-uurs uitscheiding van hydroxyproline met de urine.

III. Een kwalitatief onderzoek van de uitscheiding van de zure mucopolysacchariden met de urine.

IV. Uitwendige metingen bij de patiënten, om te zien of de meetresultaten een houvast konden geven bij de diagnostiek.

INDELING

Na een korte historische inleiding en de uitvoerige beschrijving van een onzer patiënten, wordt een zo volledig mogelijk overzicht gegeven van het gehele klinische beeld en de pathologisch-anatomische bevindingen.

Hierna worden de verschillende theorieën betreffend de aetiologie, pathogenese en erfelijkheid kritisch besproken.

Vervolgens worden de diagnostiek, de differentiaaldiagnostiek, de prognose en de therapie aan een nadere beschouwing onderworpen, en ten slotte wordt een overzicht gegeven van ons eigen klinisch en biochemisch onderzoek, nadat eerst nog in een apart hoofdstuk de biochemische achtergronden ervan belicht zijn.

Terminologie en aanduidingen

Met de term „arachnodactylie” bedoelen wij alleen het symptoom van de lange, dunne, gekromde vingers, en niet het gehele syndroom van Marfan. De term „congenitaal” wordt door ons alleen gebruikt in de strikte zin des woords voor „bij de geboorte aanwezig”, en dus niet, zoals vaak in de literatuur gebeurt, gelijk gesteld met het begrip „hereditair”, wat alleen erfelijk betekent.

De getallen tussen haakjes verwijzen naar de overeenkomstige in de literatuurlijst. Van de auteurs wier werk wij zelf niet lazen (grotendeels terug te vinden in de lijst van Rados (419) en Ross (441)) geven wij de naam en het jaartal van publicatie. In de literatuurlijst zijn de namen der tijdschriften aangeduid volgens „The rules for the preparation of manuscripts and bibliographies, Skar-ger 1961, New York”.

Hoofdstuk I

DEFINITIE VAN HET ZIEKTEBEELD EN BESCHRIJVING VAN EEN PATIËNT

Weve gaf als definitie: „een zelfstandig, hereditair en familiair systeemlijden, dat steeds congenitaal is en hoofdzakelijk gekenmerkt wordt door een abnormale aanleg en ontwikkeling van de mesodermale weefsels” (538).

Wij menen het syndroom het best als volgt te kunnen omschrijven: Een dominant erfelijke, meestal congenitale aandoening, die hoofdzakelijk gekenmerkt wordt door drie symptoomgroepen, namelijk:

I. De *habitus*afwijkingen, met als voornaamste: een naar distaal toenemende verlenging en verdunning der extremiteiten, arachnodactylie, dolichocéphalie, een hoog smal gehemelte, afwijkingen aan het uitwendige oor, thorax- en wervelkolommisvormingen, overbeweeglijke gewrichten, weinig spierweefsel en weinig subcutaan vet.

II. De *oog*afwijkingen, met als voornaamste: de lensdislocatie, de irisatrofie, de miosis en de sterke myopie.

III. De *cardiovasculaire* afwijkingen, met als voornaamste: een aorta-insufficiëntie, een aneurysma der sinus Valsalvae en een aneurysma fusiforme of dissekans van de aorta.

Het ziektebeeld wordt vooral gezien bij jonge mensen, de prognose quod vitam wordt bepaald door de cardiovasculaire afwijkingen, en, daar de oorzaak van het syndroom nog niet bekend is, kan de therapie slechts symptomatisch zijn.

Wij laten nu een beschrijving volgen van een onzer patiënten, bij wie het klinisch beeld in haast volledige vorm aanwezig is.

Wij zagen deze patiënt (A3) voor het eerst op zijn achttiende jaar, nadat zijn huisarts, die wij bezochten om daar een andere patiënt te onderzoeken, ons op zijn bestaan wees.

Hij is enigst kind. Zijn ouders, die wij eveneens onderzochten, bleken normaal te zijn. Zijn vader was wel lang, doch stevig gebouwd, en had beslist niet de uiterlijke kenmerken van het syndroom van Marfan; ook bestonden er bij hem geen aanwijzingen voor een cardiovasculaire afwijking. Sinds zijn 36e jaar had hij een chronisch bilateraal glaucoom, doch er bestond geen lensdislocatie. Zijn moeder was een grote vrouw, doch vertoonde evenmin afwijkingen in de richting van het syndroom van Marfan. Ondanks een uitge-

breide anamnese van deze intelligente mensen, een bezoek aan verschillende familieleden en inlichtingen van huis- en oogartsen, bleek het syndroom in de familie verder niet op te sporen.

In de graviditeit heeft zijn moeder een erysipelas gehad. De zwangerschap en partus verliepen overigens zonder stoornissen. Bij de geboorte bleek de patiënt al direct erg lang te zijn en had hij reeds opvallend lange vingers en tenen. Hij heeft een normale lichamelijke en geestelijke ontwikkeling gehad en is zeer intelligent. Op zijn tweede jaar is hij geopereerd aan een liesbreuk. Op zijn vierde jaar heeft hij reeds een bril gekregen, die geleidelijk moest worden versterkt. Wegens zijn slechte visus en omdat hij altijd iets vlugger moe was dan anderen, heeft hij nooit iets aan sport gedaan.

Momenteel ziet hij zeer slecht. Zonder bril kan hij alleen vlak om zich heen redelijk zien. Met bril is het dichtbij zien licht, het veraf zien veel sterker gestoord.

Reeds vroeg viel de abnormale beweeglijkheid der gewrichten op. Hij kan nu nog vanuit de hurkhouding tussen zijn voeten gaan zitten.

Behalve een dyspnoe, hartkloppingen, die alleen bij flinke inspanning optreden, en zijn visusstoornis, had hij geen klachten. Hij was nooit ziek geweest en met name had hij geen angina, reuma of lues gehad.

Bij onderzoek vonden wij een zeer lange, magere jongen (afb. 1). Aan huid en slijmvliezen waren geen afwijkingen. De lymfklieren waren niet vergroot. Een uitgesproken dolichocéphalie bestond er niet. De grootste lengte van de schedel was achttien, en de grootste breedte veertien cm. Wél was het gelaat lang en smal, met prominentie van de supra-orbitaalwallen, en maakte het een oude, trieste, niet frisse indruk (afb. 2). Het gehemelte was zeer hoog en smal (afb. 3); de oren, in hun bovendeel wijdfastaand, waren groot en duidelijk minder stevig dan normaal (afb. 2). Er bestond een duidelijke iridodonesis. De rechter pupil was iets groter dan de linker, beide waren iets vernauwd, doch reageerden goed op licht en convergentie. De oogbewegingen waren normaal.

De mediale zijde van de onderkaak links pulde in het midden duidelijk in de mondholte uit (afb. 3). De bovenkaak was aan de voorzijde zeer onregelmatig gevormd. Er was een terugwijkende kin. De hals was lang en vertoonde een versterkte lordose met een kyfotisch knikje ter hoogte van C3–C4 (afb. 4). Er was geen verhoging van de veneuze druk.

De thorax was zeer lang en smal en vertoonde een lichte asymmetrie, met uitpuilen van de voorste linker thoraxhelft en een licht sternum excavatum (afb. 1). Er waren duidelijke scapulae alatae. De thoracale wervelkolom was normaal. Lumbaal was er een lichte scoliose met de convexiteit naar rechts.

De tensie was 160/80 links en rechts. De pols 80 regulair en aequaal, goed gevuld, niet heffend en links en rechts gelijk. Er bestond geen capillairpols.

De linker grens van het hart bevond zich in de medioclaviculairlijn; de rech-

ter grens in de mediosternaallijn. De ictus was heffend en in de zesde intercostaalruimte links gelegen. Ter plaatse van de ictus was er een duidelijk diastolisch frémissement. Er waren een systolische- en een praesystolische soufflé, graad I, boven de pulmonalis en aorta, en een diastolische soufflé, graad 2, over de aorta en hartpunt hoorbaar. De tweede pulmonaaltone was luider dan de tweede aortatone.

Aan de longen en het abdomen werden geen afwijkingen gevonden. De genitalia externa waren normaal. De baardbehaaring was gering, de okselbehaaring normaal en de pubisbehaaring horizontaal begrensd. De arteriae femorales pulserden normaal.

De extremiteiten waren duidelijk zeer lang en dun, vooral de handen, de voeten, de vingers en de tenen (afb. 5). De lichaamslengte was 203 cm, de spanwijdte 201 cm; het gewicht bedroeg 72,8 kg, de lengte der armen was 97 cm, die van de handen 25 cm en die van de middenvingers 13,5 cm. De afstand van de spina iliaca ventralis superior tot de malleolus externus was 114 cm en tot de laterale voetrand onder de malleolus externus 120,5 cm. De lengte van de voeten was 29 cm, die van de grote tenen 9 cm en die van de tweede tenen 8,7 cm. Tussen de vingers bevonden zich duidelijke zwemvliezen van een halve cm doorsnee. Er bestonden lichte genua vara, en de onderbenen waren licht O-vormig verkromd. Patiënt had duidelijke pedes plani.

De voeten waren zeer lang en smal, met een sterke varicosis (afb. 6). De schoenmaat was 48. Aan de rechter voet bestond er aan de vier buitenste tenen een flexiecontractuur van 120° ($\widehat{120^\circ}$) in het distale interfalangeaal gewricht. Aan de linker voet vonden wij aan de tweede teen een hyperextensie in het metatarsofalangeaal gewricht, en een flexiecontractuur van 110° in het proximale interfalangeaal gewricht met een verdikking der overbelaste laatste falanx. De derde en de vierde teen vertoonden een flexiecontractuur in het distale interfalangeaal gewricht. Er was een eeltvorming aan de dorsale zijde der interfalangeale gewrichten (afb. 6). De flexiecontracturen waren actief niet te redresseren en passief slechts gedeeltelijk. De vierde en de vijfde teen stonden met hun toppen naar mediaan afgeweken en hadden de neiging om onder de derde te gaan zitten.

Er was een duidelijke overbeweeglijkheid in de knieën en polsen. In de polsen was een flexie tot 60° mogelijk ($\frac{\text{arm}}{60^\circ \text{ hand}}$). De hoeveelheid subcutaan vet was duidelijk verminderd, en het spierweefsel was slecht ontwikkeld en hypotoon, zonder dat er een krachtsvermindering bestond.

E.C.G.: verticaalstand en verder geen afwijkingen.

Doorlichting en X-thorax: de aorta ascendens, de boog en het begin van de aorta descendens zijn mogelijk iets verwijd. Het hart is niet vergroot (afb. 7).

De oogarts kende patiënt reeds vanaf zijn vierde jaar. Hij had een luxatio lentis bilateralis. De visus was nu rechts 4/10 met S-14 en C-2, en links 0,5/60 zonder een correctiemogelijkheid.

Twee jaar later zagen wij patiënt terug. De anamnese was als voorheen. De linkergrens van het hart bevond zich nu een tot twee vingers buiten de medio-claviculairlijn en de rechtergrens aan de linker sternaalrand. De ictus bevond zich in de zesde intercostaalruimte links. Er was een blazende systolische soufflé, graad 1-2, over het gehele praecordium met punctum maximum in de vijfde intercostaalruimte links parasternaal en over de punt. Bovendien was er een zachte systolische soufflé over de aorta en de carotiden, en een diastolische soufflé over het midden van het sternum, die voortgeleid werd naar de arteria pulmonalis.

Bij doorlichting en op de thoraxfoto was er een lange, sterk pulserende aorta en bleek de linker ventrikel wat fors met een uitpuilende conus pulmonalis. Het elektrocardiogram was onveranderd.

Vier maanden later werd patiënt opgenomen in de Interne Kliniek te Groningen. De anamnese was als voorheen. De grootte en de positie van het hart waren ongewijzigd. Er was een duidelijke diastolische soufflé over de tweede en de derde intercostaalruimte links en rechts en over de vierde en de vijfde intercostaalruimte rechts parasternaal. Bovendien was er een systolische soufflé in de tweede en de derde intercostaalruimte rechts en over het gehele praecordium. De tweede pulmonaalttoon was luider dan de tweede aortatoon. Er waren geen decompensatieverschijnselen. Tensie 160/65. Het gewicht was toegenomen tot 75 kg en de lengte tot 205 cm.

Het Hb was 14,1 gr%, erythrocyten 4.150.000, leucocyten 5600, haematocriet 41 %, differentiatie normaal, bezinking 7/15.

De urine vertoonde geen afwijkingen. Het soortelijk gewicht was 1032.

De reumaserologie en Wassermannreactie waren negatief.

E.C.G.: rechtstand, geen linkshypertrofie- of belasting.

X-thorax: hart fors, doch niet pathologisch vergroot. Aortaboog- en descendens mogelijk iets verwijd. De aorta ascendens was nu wel duidelijk verwijd (afb. 8). Fonocardiogram: duidelijke diastolische soufflé over de aorta en eveneens midsystolische soufflé over de aorta. Brede tweede aortatoon.

Apexcurve: korte steile steiging, waarna een zeer diepe inzinking in de top.

Hartcatheterisatie: geen afwijkingen.

Samenvattend had patiënt dus een bilaterale lensluxatie, de klassieke habitus van het Marfan syndroom en een aorta-insufficiëntie met progressieve verwijding van de aorta ascendens. De diagnose „syndroom van Marfan” was hier dus, ondanks het negatief uitvallen van het familie-onderzoek, wel met zekerheid te stellen.



Afb. 1 Lange, magere jongen.



Afb. 2 Lang, smal, oud-uitziend gelaat.



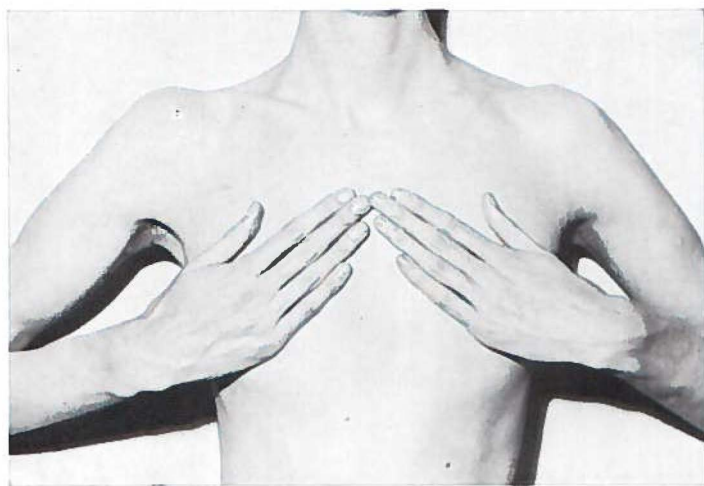
Afb. 3 Hoog, smal gehemelte met uitpuilende onderkaak.



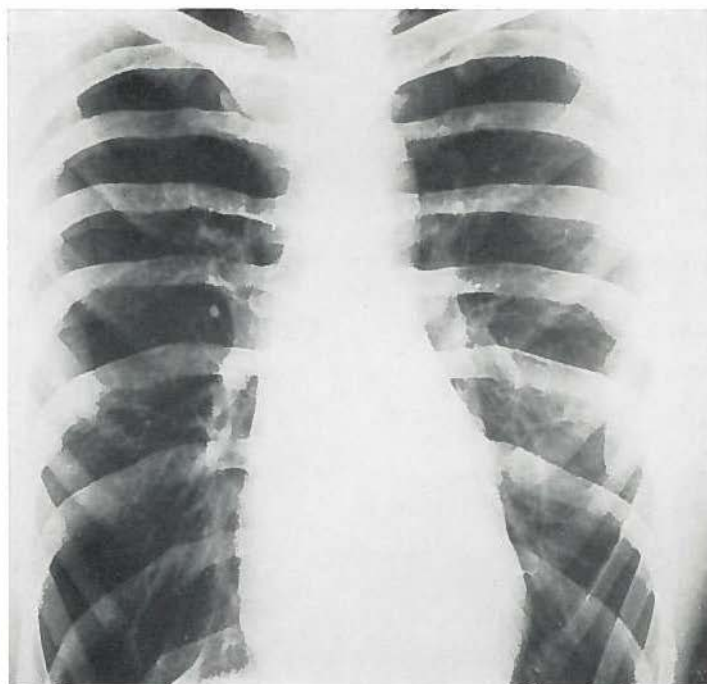
Afb. 4 Kyfotische knik in halswervelkolom.



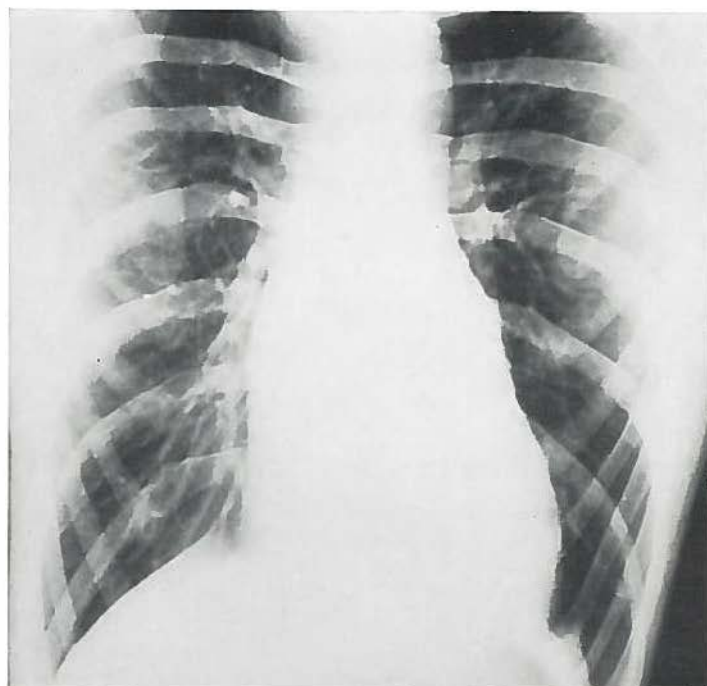
Afb. 6 Lange gekromde tenen.



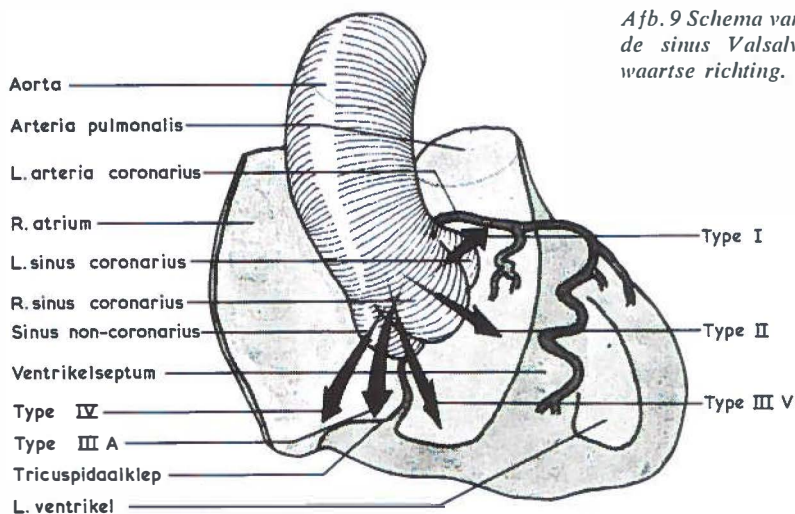
*Afb. 5
Lange, smalle vingers.*



*Afb. 7 Aorta descendens
mogelijk verwijd.*

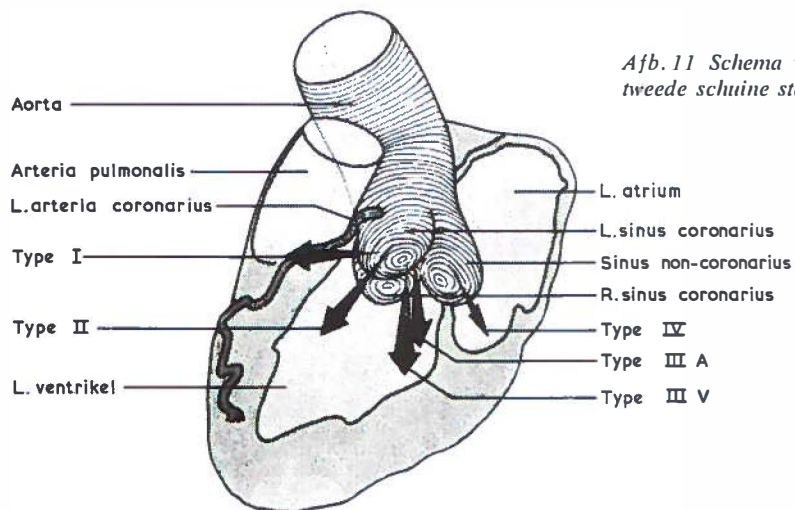
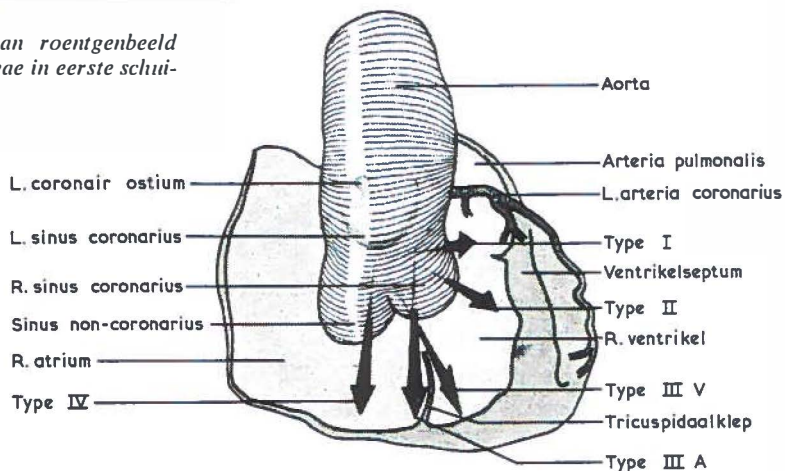


*Afb. 8 Aorta ascendens
en descendens verwijd.*



Afb. 9 Schema van roentgenbeeld voor de sinus Valsalvae in voor-achterwaartse richting.

Afb. 11 Schema van roentgenbeeld van de sinus Valsalvae in eerste schuine stand (Re-voor).



Afb. 11 Schema van roentgenbeeld in tweede schuine stand (Li-voor).

Hoofdstuk II

HISTORISCHE INLEIDING

In 1876 beschreef Williams (544), een oogarts in Cincinnati, een vrouw van 28 jaar met bilaterale luxatie der kleine ooglenzen, een bleekgrijze iris, miosis, divergentie der ogen, diepe oogkamers en een ablatio retinae zonder een voorafgaand trauma. Deze vrouw was opvallend lang en had zeer beweeglijke gewrichten. Haar broer van 26 jaar was eveneens zeer lang, had overbeweeglijke gewrichten, divergentie der ogen, bilaterale luxatie der kleine lenzen, miosis en peervormige pupillen. De vader had ook een bilaterale lensluxatie. Het bleef echter bij een beschrijving, die te weinig de aandacht trok.

Op 28 februari 1896 hield de Parijse medicus Marfan een voordracht voor de Société Médicale des Hôpitaux de Paris, waarbij hij een beschrijving gaf van een meisje van vijf jaar, met een beeld van symmetrische verlenging en verdunning van de botten der extremiteiten, distaal het meest uitgesproken, met lange, dunne, gekromde vingers (*pattes d'araignée*), congenitale contracturen van ellebogen en knieën, een abnormale lengte en een nog grotere spanwijdte, een asymmetrie van het gelaat en de schedel, een calcaneusspoor, hypotonie der spieren en een geringe ontwikkeling van de panniculus adiposus. Het kind had een goede visus. Over het hart werd niets vermeld, noch over de familie. Alleen zou de moeder tijdens de eerste maanden van de graviditeit erg geschrokken zijn bij een brand.

Hij gaf aan dit syndroom de naam *dolichosténomélie* (*δολιγος* = lang, *στενος* = smal, en *μελος* = lid). Achard stelde de naam *arachnodactylie* voor (*αραγνος* = spin, *δακτυλος* = vinger) vanwege de lange, smalle, spits toelopende, in het proximale interfalangeale gewricht gekromde, vingers. Mery en Babonneix (1902) stelden voor het syndroom hyperchondroplasie te noemen, toen zij bij de patiënte van Marfan een vergroting der epifysen vonden. Zij stelden het syndroom van Marfan tegenover de achondroplasie.

Salle beschreef in 1912 voor het eerst bij een patiënte met *dolichosténomélie* een lensdislocatie en hartafwijkingen, die hij nog als nevenvondst beschouwde en werd door zijn, later door anderen slechts zelden bevestigde, vondst van een vergroot aantal eosinofiele cellen in de hypofysevoorkwab de grondlegger van de endocrine theorie. De lensdislocatie werd ook al beschreven door Börger en van Pfaundler (1916), doch Ormond (1924) ontdekte pas een samenhang met het syndroom.

In 1912 beschreef Dubois een bilaterale heupdislocatie en hamertenen bij een patiënt met het syndroom van Marfan. In 1914 voegde Thomas er de zwemvliesvorming en de oormisvormingen aan toe. Op de abnormale kwabvorming in de longen, het hoge smalle gehemelte, de melancholische gelaatsuitdrukking en het hypogenitalisme attendeerde Börger (1914) het eerst. Het pecten carinatus werd door Thursfield (1920) bij het syndroom gevoegd, het gespleten gehemelte door Piper (1926), het pecten excavatus door Slack (1926), de stoornissen in het gehoor door Ganther (1927), de exostosen, de spina bifida en de subluxatie der verschillende gewrichten door Brock (1927).

De long- en hartafwijkingen werden echter voor het eerst als typisch voor het syndroom van Marfan beschouwd door Piper en Irvine Jones in 1926.

Op de dominante erfelijkheid werd voor het eerst de nadruk gelegd door Weve. De klassieke mediadegeneratie van de aorta, met als gevolg een aneurysmavorming, werd pas voor het eerst als typisch voor het syndroom beschouwd door Baer, Taussig en Oppenheimer in 1943, en Etter en Glover beschreven in hetzelfde jaar het aneurysma dissecans als typische afwijking bij dit syndroom. De nierafwijkingen werden er bijgevoegd door Loughbridge in 1957.

Talloos zijn de namen die in de loop der tijden aan dit syndroom zijn gegeven: acromakrie (van Pfaundler), dystrophie musculaire (Poynton), partieel gigantisme (Peritz), hyperchondroplasie (Mery), achondrohyperplasie (Valentin), dystrophia mesodermalis congenita type Marfan (Weve), dystrophia mesodermalis congenita hypoplastica (Marchesani), dysplasia van het bindweefsel (A. Günther), dysmorpho-dystrophia mesodermalis congenita (Schmid). Van vele dezer namen zal de betekenis duidelijker blijken in het hoofdstuk Aetiologie.

In de Franse literatuur overweegt nog de naam „dolichosténomélie”; elders worden arachnodactylie en syndroom van Marfan door elkaar gebruikt. De andere namen vonden geen ingang. Ons inziens is de naam syndroom van Marfan, zeker zolang de aetiologie niet bekend is, beter dan het benoemen van het gehele syndroom naar één, bovendien niet absoluut constant, deelsymptoom.

Vermeldenswaardig is nog, dat het aspect der ledematen bij het syndroom van Marfan min of meer gevonden kan worden bij „Madonna met kind” van Donatello (1386–1466) in het Museo Nazionale te Florence en bij de H. Magdalena met reukvat in de rechterhand, van Carlo Crivelli (1435–1495) in het Kaiser Friedrich Museum te Berlijn. J. Bauer sprak van de „Madonna Fingergigantiek”, vanwege de gelijkenis met het schoonheidsideaal aan het einde van de vierde eeuw. Door Gordon (214B) werd ontdekt dat Abraham Lincoln leed aan het syndroom van Marfan.

Hoofdstuk III

KLINISCHE EN MACROSCOPISCHE CARDIOVASCULAIRE AFWIJKINGEN

Van deze afwijkingen kunnen wij de volgende indeling geven, uitgaande van het schema van McKusick (317), dat wij als grondslag gebruikten.

I. AORTA-AFWIJKINGEN

1. Dilatatatie van de aortaring
2. Aneurysma van een of meer sinus Valsalvae (ook sinus aortae genoemd)
3. Perforatie van een aneurysma van een sinus Valsalva
4. Fusiform of sacculair aneurysma van de aorta, al of niet met perforatie
5. Aneurysma dissecans van de aorta
6. Coarctatio, respectievelijk hypoplasie van de aorta
7. Een combinatie van de genoemde afwijkingen
8. Open ductus Botalli

II. AFWIJKINGEN AAN DE ARTERIA PULMONALIS

1. Dilatatatie en aneurysma fusiforme
2. Aneurysma dissecans

III. SEPTUMDEFECTEN

Open foramen ovale primum of secundum, of een andere vorm van atrium-septumdefect

IV. KLEP-ANOMALIEËN

1. Uitrekking en ectasiën van de aortakleppen
2. Andere macroscopische veranderingen aan de hartkleppen
3. Reumatische endocarditis
4. Subacute bacteriële endocarditis

V. RITME EN GELEIDINGSSTOORNISSEN EN ANDERE AFWIJKINGEN IN HET ELEKTROCARDIOGRAM

VI. STERKE VERGROTING VAN HET HART MET MYOCARDFIBROSE

VII. AFWIJKINGEN DIE HET GEVOLG ZIJN VAN DE VERANDERINGEN AAN HET STERNUM, DE THORAX EN DE WERVELKOLOM

VIII. VERANDERINGEN IN DE ANDERE ARTERIËN

IX. VERANDERINGEN IN DE VENAE

Volgens Sinclair (462) zijn de, alleen bij het syndroom van Marfan behorende, typische cardiovasculaire afwijkingen: de afwijkingen van aorta en sinus Valsalvae, de klepveranderingen, de endocard- en de myocardveranderingen, terwijl de atriumseptumdefecten, de ventrikelseptumdefecten, de open ductus Botalli, de coarctatio, de dextroversie en de mitraalstenose of -insufficiëntie door hem als er wél bij vóórkomend, doch als er niet typisch direct bij behorend, worden beschouwd. Deze laatste groep afwijkingen berust zijns inziens ook niet op stoornissen in het bindweefsel. Ook McKusick (325) ziet de atriumseptumdefecten als er niet typisch bij behorend.

Wij willen in deze toch zeker een onderscheid maken tussen de isthmusstenose als er niet typisch bij behorend, en de hypoplasie van de aorta als wél typisch voor het syndroom van Marfan.

I. AORTA-AFWIJKINGEN

I. 1. *Dilatatie van de aortaring*

Waarschijnlijk treedt vaak als eerste gevolg van de bindweefselzwakte een dilatatie op van de aortaring en het naburig intracardiaal gelegen deel van de aorta. Dit is van groot klinisch belang, want er is vaak al een sterke regurgitatie vast te stellen met linksbelasting en -hypertrofie en zelfs linksdecompensatie, terwijl men nog geen of slechts een geringe verwijding van de aorta kan vinden (60).

I. 2 en 3. *Aneurysma van een of meer sinus Valsalvae*

Volgens Morgan Jones (355) ontstaan aneurysmata der sinus Valsalvae door een slechte ontwikkeling van het distale bulbaire septum, dat zich, evenals de aortakleppen, begint te vormen in de vierde week en na zeven weken normaliter volledig is. Dit septum scheidt het aortale en het pulmonale deel van de bulbus cordis en ontstaat doordat een endotheelschotje van twee tegenover elkaar liggende zijden van de bulbuswand uit het lumen ingroeit en deze twee schotjes dan samen vergroeien. Het septum wordt distaal gecompleteerd door vergroeiing met het aortapulmonale septum, en proximaal door een vergroeiing met het proximale bulbaire septum, dat het bulbaire deel van het septum ventriculorum vormt (fig. 1).

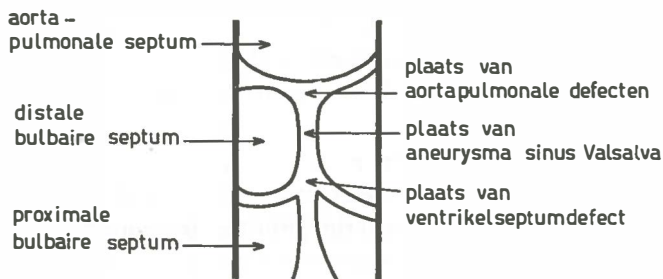


Fig. 1 Ontwikkeling van het distale bulbaire septum.

Ontwikkelingsstoornissen, o.a. een zwakte van de wand, zal men vooral kunnen vinden op de plaatsen van fusie. De aneurysmata der sinus Valsalvae kunnen zich dus eventueel ontwikkelen tussen de twee niet goed met elkaar vergroeide helften van het distale bulbaire septum. Ook Abbot (1919) en Jones en Langley (1949) geloven, evenals London (309), in een stoornis in de fusie van het distale bulbaire septum als oorzaak. Sakakibara (487 en 487A) ziet eveneens als oorzaak een stoornis in de fusie van het rechter- en het linker endotheel-schotje in de conus. Dit kan volgens hem op verscheidene plaatsen optreden, met als gevolg het ontstaan van verschillende typen van aneurysma der sinus Valsalvae. Edwards (1030) ziet de essentiële laesie in een scheiding tussen aortamedia en de annulus fibrosus van de aortaklep, m.a.w. in een niet doorlopen der aortamedia tot aan de annulus, zoals normaal geschiedt, zodat de aortawand vlak distaal van de annulus zijn media mist. Ook Venning (1951) gelooft in een lokaal defect van de aortamedia aan het begin van de aorta als oorzaak. Door de hoge druk in de aorta zou de verzwakte wand dan gaan uitbochten. Deze theorie verklaart echter niet de frequente combinatie met een VSD en het vooral voorkomen der aneurysmata in het gebied van de rechter sinus coronarius (4A). De sinus Valsalvae (aortae) zijn drie kleine dilataties van de wand van de aorta juist distaal van de aortakleppen. Iedere sinus ligt juist distaal van de aanhechting van een aortaklep (fig. 2). De beste naamgeving van deze sinus Valsalvae

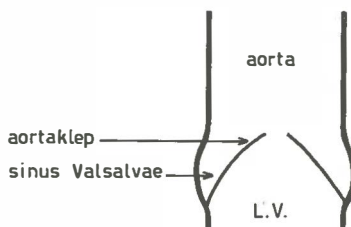


Fig. 2 Ligging der sinus Valsalvae.

gaat uit van hun verhouding tot de arteriae coronariae. De linker en de rechter arteria coronaria ontspringen respectievelijk in de linker en de rechter sinus Valsalva. De derde sinus heet sinus non-coronarius. De sinus liggen intracardiaal.

Met het septum tussen de aorta en de arteria pulmonalis hebben slechts twee kleppen en twee sinus contact, nl. de rechter sinus Valsalva en het rechter tweede deel van de sinus non-coronarius; dus *hier* bestaat alleen de mogelijkheid van een aneurysmavorming op basis van een stoornis in de ontwikkeling van het distale bulbaire septum (317, fig. 3).

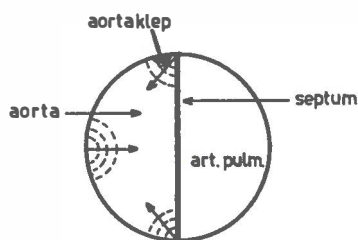


Fig. 3 Vorming der aortakleppen welke groeien volgens de stippellijnen. Slechts twee kleppen hebben contact met het septum.

De topografische verhoudingen die de sinus Valsalvae hebben tot de naburige delen van het hart, bepalen ook waarheen een aneurysma van een bepaalde sinus kan perforeren (fig. 4). Een aneurysma van de rechter sinus perforeert meestal naar de rechter ventrikel, doch kan ook doorbreken naar het rechter atrium, de arteria pulmonalis of het pericard.

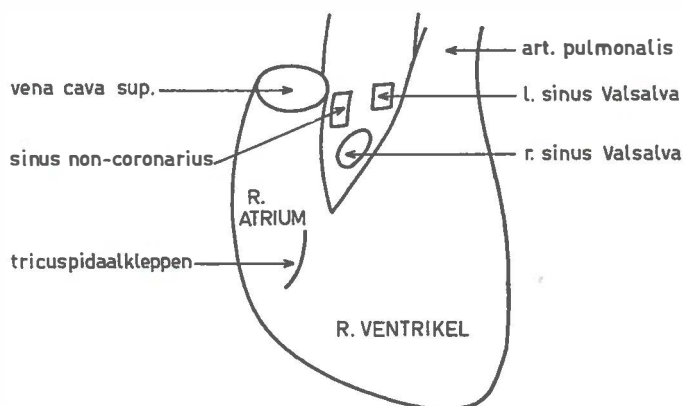


Fig. 4 Topografie van de sinus Valsalvae.

Een aneurysma van de linker sinus is zeer zeldzaam en breekt meestal door naar de rechter ventrikel of de arteria pulmonalis. Een aneurysma van de sinus non-coronarius (sinus posterior) perforiert naar het rechter atrium. Een vrije ruptuur naar buiten het hart is nog niet beschreven. Al bij de geboorte kunnen deze abnormale communicaties aanwezig zijn.

Aneurysmata van de sinus zijn, althans nog volgens de huidige literatuur, zeer zeldzaam. In 1953 waren er nog maar 47 beschreven en deze waren meestal postmortaal gediagnostiseerd. Sindsdien zijn er nog 35 andere beschreven (78). Steinberg (476) beschreef er vijftien, waarvan verscheidene tijdens het leven door hem gediagnostiseerd konden worden. Men deelt ze als volgt in (487):

A. De congenitale en/of hereditaire aneurysmata

Deze zijn het minst frequent, komen het meest bij mannen voor en zijn in vergelijking met de verworvene relatief klein (maximum doorsnede vier cm). Zij beperken zich tot de rechter sinus en de sinus non-coronarius. Zij komen vaak voor bij het syndroom van Marfan. Zij gaan nogal eens gepaard met een bicuspidale aortaklep, een mitraalstenose, een ventrikelseptumdefect en een coarctatio of een hypoplasie van de aorta.

B. Het luetische aneurysma

Dit is sacculair of fusiform, meestal veel groter dan het congenitale, en gaat soms gepaard met een lineaire verkalking van de aorta ascendenswand tot in het hart. Het geeft ook vaak drukverschijnselen.

C. Het mycotische aneurysma

D. Het tuberculeuze aneurysma

De aneurysmata van de sinus Valsalvae kunnen drukken op beide ventrikels, de arteria pulmonalis, de atrioventriculaire kleppen, de geleidingsbundel en de coronairarteriën, en zij kunnen leiden tot regurgitatie door een deformatie van de aortaring (fig. 5).

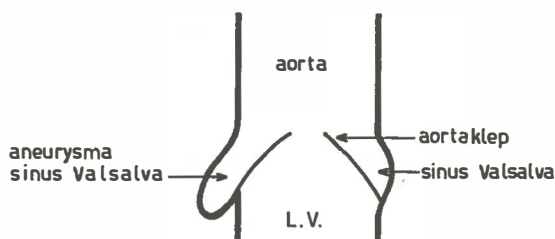


Fig. 5 Aneurysma van een sinus Valsalva leidend tot aorta-insufficiëntie.

De congenitale en/of hereditaire aneurysmata geven doorgaans niet veel symptomen (98, 150, 355). Ze geven meestal aanleiding tot een ruwe, luide, systolische soufflé aan de punt, die men ook kan horen over het gehele praecordium en vooral links van het sternum. Bij de eerste zeven patiënten van Steinberg hadden er zes deze systolische soufflé en slechts één een diastolische soufflé door aorta-insufficiëntie.

Een perforatie geeft het volgende vrij typische beeld (78, 98 en 150): Plotseling ontstaat een tamelijk sterke retrosternale- of bovenbuikpijn en dyspnoe. Soms volgt de dood direct. In andere gevallen volgt een klachteloos tijdperk na deze acute pijnaanval. Men kan dan vinden: een tevoren niet bestaande diastolische en systolische soufflé, een, meestal systolisch, frémissement in de tweede tot vijfde intercostaalruimte, meestal rechts van het sternum, en tekenen van een aorta-insufficiëntie. Bij hartcatheterisatie vindt men een links-rechts shunt van de aorta naar de rechter ventrikel of het rechter atrium en bijgevolg een verhoogde druk in de kleine circulatie.

De diagnose kan men zeker stellen met retrograde aortografie. Met intracardiale fonocardiografie kan men de diagnose ook stellen, en wel doordat men de soufflé hoort in de hartholte, waarheen de perforatie plaats had. Op het elektrocardiogram vindt men een linksbelasting; op de thoraxfoto een snelle hartvergroting.

De tijdelijke asymptomatische periode kan enige dagen tot enige weken duren en eindigt dan vaak plotseling met een acute hartstilstand. In gunstiger gevallen overlijdt de patiënt, meestal binnen één jaar, toch aan een progressieve decompensatie (487). De perforatie van een aneurysma van een sinus Valsalva zou het meest frequent optreden bij mannen met een gemiddelde leeftijd van 32 jaar (487).

Sakakibara (487 en 487A) onderscheidt de volgende vormen van een congenitaal en/of hereditair aneurysma der sinus Valsalvae (afb. 9, 10 en 11):

Type I

Een aneurysma in het linker deel van de rechter sinus coronarius. Dit puilt uit of breekt door in de „outflowtract” van de rechter ventrikel. Vóór perforatie hoort men een luide systolische soufflé boven de tweede intercostaalruimte links, die mogelijk veroorzaakt wordt door de infundibulaire pulmonaalstenose, welke ontstaat door de uitpuiling van het aneurysma in de outflowtract van de rechter ventrikel.

Een ruptuur geeft een acuut ziektebeeld met pijn, dyspnoe en daarna geleidelijke decompensatie, waarmee het leven echter nog jaren mogelijk is. Een luide soufflé van het to-and-fro type is dan hoorbaar met de grootste intensiteit boven de pulmonaalstreek.

Bij hartcatheterisatie kan men het beeld krijgen van een infundibulaire pulmonaalstenose en vindt men te hoge zuurstofwaarden in de outflowtract van de rechter ventrikel. Het elektrocardiogram toont alleen linkshypertrofie of links- en rechtshypertrofie.

Type I VSD

Hierbij bestaat dezelfde afwijking als bij de eerste vorm, doch gecombineerd met een ventrikelseptumdefect en soms een uitpuilen van het aneurysma van de rechter sinus coronarius door het ventrikelseptumdefect in de outflowtract van de rechter ventrikel. Hierbij worden altijd, direct na de geboorte, souffles gevonden, veroorzaakt door het hoge ventrikelseptumdefect.

Als er een aorta-insufficiëntie bij komt, ontstaat ook een diastolische souffle, die, samen met de systolische, de indruk kan geven van het continue geruis, behorend bij een open ductus Botalli. Op het fonocardiogram echter is het to-and-fro karakter duidelijk herkenbaar aan een top in de diastole en een top in de systole.

Bij perforatie van dit aneurysma ontstaat geen typisch acute aanval van dyspnoe en pijn, doch ontwikkelt zich, meestal in de loop van één jaar, een beeld met palpitaties, dyspnoe, angina pectoris en oedeem, waarop danlangzaam een progressieve decompensatie volgt.

Op het elektrocardiogram vinden wij weer een linkshypertrofie of een links- en rechtshypertrofie. Het beeld bij de hartcatheterisatie is meestal moeilijk te interpreteren vanwege het hoge ventrikelseptumdefect, dat afgesloten kan worden door het aneurysma, waardoor de aanvankelijk verhoogde zuurstofverzadiging in de rechter ventrikel weer kan dalen. Bovendien kan, als het aneurysma drukt op de outflowtract van de rechter ventrikel, weer een beeld van een infundibulaire stenose ontstaan.

Type II

Een aneurysma van het centrale deel van de rechter sinus coronarius. Dit puilt uit in de rechter ventrikel en geeft vóór perforatie geen souffles.

Bij perforatie krijgt de patiënt een acute pijn- en dyspnoe-aanval en ontstaan dezelfde souffles als bij vorm I. Het elektrocardiogram toont meestal geen afwijkingen. Bij hartcatheterisatie ontstaat geen abnormaal patroon in de continue curve, die verkregen wordt door het terugtrekken van de catheter van de arteria pulmonalis naar de rechter ventrikel, doch wel bestaat er een verhoogde zuurstofverzadiging in de rechter ventrikel.

Type III V

Een aneurysma van het achterste deel van de rechter sinus coronarius. Dit

aneurysma kan uitpuilen in en doorbreken naar de rechter ventrikel via het membraneuze septum. Ook hier ontstaat bij perforatie een acute aanval van pijn en dyspnoe. Men vindt dan een continue soufflé boven de derde en de vierde intercostaalruimte rechts met een systolische thrill.

Het elektrocardiogram toont een linkshypertrofie, een atrioventriculair blok of een rechter bundeltakblok. Bij hartcatheterisatie wordt een verhoogde zuurstofverzadiging gevonden in de inflowtract van de rechter ventrikel, doch er zijn geen tekenen van een infundibulaire pulmonaalstenose.

Type III A

Een aneurysma van het achterste deel van de rechter sinus coronarius kan ook doorbreken naar het rechter atrium. Hierbij krijgt de patiënt een acute pijn in de bovenbuik, zich later naar de thorax uitstrekkend, braken, dyspnoe en hartkloppingen. Meestal volgt de dood door cardiale insufficiëntie binnen ongeveer vier weken na de ruptuur.

Men vindt na perforatie een luide continue soufflé, hoorbaar aan het onder-einde van het sternum tot in de bovenbuik. Deze soufflé is het luidst gedurende de systole, en een thrill is ook meestal alleen gedurende de systole voelbaar. Bij hartcatheterisatie vindt men een verhoogde zuurstofverzadiging en soms ook een verhoogde zuurstofspanning in de rechter ventrikel. Als er een grote shunt bestaat, kan ook de druk in het rechter atrium verhoogd zijn met een toeneming van de amplitudo van de golf aan de halsvenae. Het elektrocardiogram is als bij de vorm III V.

Type IV

Een aneurysma van het rechter deel van de sinus non-coronarius. Bij perforatie krijgt de patiënt flinke pijn in de bovenbuik en meestal treedt hierna een snelle decompensatie op en volgt de dood door decompensatie binnen drie tot vier weken. Daar het aneurysma vlak bij de atrioventriculaire knoop en de bundel van Hiss ligt, zien wij bij deze vorm vaak arythmiën.

Het beeld bij hartcatheterisatie is hetzelfde als bij de vorm III A, evenals de gevonden soufflé, die echter meestal minder luid is. Een thrill ontbreekt ook vaak. Het elektrocardiogram is hetzelfde als bij de vorm III A.

Bij het syndroom van Marfan bestaat volgens Sakakibara en McKusick (542) meer een diffuse dilatatie van alle sinus Valsalvae, en zelden zou hier een perforatie optreden. Bij 34 gevallen van een aneurysma van de sinus Valsalvae vond deze Japanse auteur de volgende verdeling (tabel 1):

Tabel 1 34 gevallen van een aneurysma der sinus Valsalvae

Type	Aantal
I	5
I VSD	18
II	2
II VSD	1
III V	3
III VSD	1
III A	2
IV	2
Totaal	34

Hij geeft echter aan, dat voor de westelijke landen een andere frequentieverdeling bestaat; met name zou in het westen het type IV veel frequenter zijn, wat ook in de klinische beschrijvingen in de westerse literatuur tot uiting komt.

Een perforatie van een aneurysma van een sinus Valsalva moet men differentiëren van:

- a. een hartinfarct;
- b. een ruptuur van een ventrikelseptum; hierbij geeft het elektrocardiogram een vers infarctbeeld en een systolische soufflé aan de punt;
- c. een ruptuur van een papillairspier door een hartinfarct; hierbij treedt een systolische soufflé op, en uiteraard vinden wij op het elektrocardiogram het beeld van een hartinfarct.
- d. Voor wat de soufflé betreft, moet men een differentiatie maken met een ruptuur van een aneurysma aortae in de arteria pulmonalis, een open ductus Botalli, een defect in het aortaseptum en een ruptuur van een aneurysma van een der arteriae coronariae, welke alle een continue soufflé geven.

Bij de open ductus Botalli echter, heeft de soufflé zijn punctum maximum in de tweede intercostaalruimte links, met een uitstraling naar de regio subclavia, en ontbreekt de acute pijn aanval.

Bij een defect in het septum aortae vindt men dezelfde soufflé als bij de vorm I, I VSD en II, doch een andere plaats van de shunt. Bovendien moet men nog differentiëren van:

- e. een ruptuur van een chorda tendinea en
- f. een fistel vanuit de arteria mammilaria interna (150).

I. 4. Fusiform of sacculair aneurysma van de aorta, al of niet met perforatie

Het aneurysma van de aorta is meestal fusiform (spoelvormig) en zelden sacculair. Het zetelt vrijwel altijd in de aorta ascendens, en wel in het proximale deel hiervan. Het komt vrijwel nooit voorbij de arteria innominata (anonyma)

en eindigt meestal abrupt. De coronaire ostia worden vaak verplaatst naar proximaal in verhouding tot de aortacommissuren, vooral dat van de rechter arteria coronaria (201). De angina pectoris, die bij het syndroom vaak optreedt, kan hierdoor verklaard worden, en mogelijk speelt een andere stroomverhouding in het gebied van de aa. coronariae, door de veranderingen aan de aortakleppen en aortaring, hierbij ook een rol (317).

Het aneurysma begint meestal bij de aortaring en het eerste intrapericardiale deel van de aorta (255 en 322).

Het aneurysma van de aorta ascendens kan een zekere mate van compressie geven van de stam en de rechter hoofdtak van de arteria pulmonalis. Het aneurysma fusiforme kan, evenals het aneurysma dissecans, symptomen geven door druk.

Druk op de oesofagus geeft een dysfagie, op een bronchus dyspnoe en op de nervus recurrens heesheid. Pijn kan ontstaan door erosie van het sternum, de wervelkolom of de ribben.

Het aneurysma fusiforme van de aorta ascendens gaat, evenals het aneurysma dissecans, frequent gepaard met een aorta-insufficiëntie, door een verwijding van de aortaring, een eversie van de vrije aortaklepranden (255) en de verdikkingen hiervan (378). Het aneurysma kan zich in enige maanden ontwikkelen (201).

Een localisatie van het fusiforme of het sacculaire aneurysma in de aorta descendens of abdominalis is zeldzaam. Fabre (147) geeft in zijn overzicht van de obducties aan, dat hij zes maal een aneurysma van de aorta abdominalis beschreven vond. In werkelijkheid zijn dit geen gevallen van een aneurysma van de aorta abdominalis in engere zin, doch van een aneurysma dissecans, dat zich vanuit de aorta ascendens of de arcus voortgezet heeft tot in de aorta abdominalis. Zuivere gevallen van een aneurysma van de aorta abdominalis werden o.a. beschreven door Bowers (55), v. Buchem (69), Hardin (221), v.d. Heyde (228), Langeron (290), McKusick (317), Mouren (363) en Pentagna (1932).

1. 5. Het aneurysma dissecans van de aorta

Dezelfde laesie in de aortawand, die tot diffuse dilatatie kan leiden, kan ook de basis vormen voor het ontstaan van een aneurysma dissecans van de aorta, en soms komen beide aandoeningen tegelijk voor. Het aneurysma dissecans in het algemeen en ook bij het syndroom van Marfan zit verreweg het meest frequent in de aorta ascendens en weer voornamelijk in het begin hiervan, doch kan ook in de rest van de aorta voorkomen. Het kan onverwachts ontstaan, zonder voorafgaande dilatatie (60). Het gaat nogal eens gepaard met regurgitatie, hetgeen volgens Hartmann het gevolg zou kunnen zijn van een verscheuring van

de aortaring door het intramurale haematoom. Lekieffre (314C) denkt aan de mogelijkheid dat, als de dissectie zich uitstrekt tot één der aortakleppen, deze tijdens de diastole in de linker ventrikel gaat uitpuilen en aldus tot aorta-insufficiëntie leidt.

Het aneurysma dissecans wordt volgens Jouv   (255) ,en ook volgens ons, frequenter gezien dan het diffuse aneurysma, althans zeker in de geobduceerde gevallen. Men vindt meestal een dwarse, irregulaire intimascheur in het begin van de aorta,      of meer centimeters distaal van de kleppen gelegen (196, 317, 515), en vaak nog meer scheuren. De meest proximale scheur is dan meestal de oudste.

Er is nog een verschil van mening over het ontstaan van het aneurysma dissecans. Sommigen denken nl. dat een intimascheur primair is (111). Anderen (203, 359, 454 en 463) geloven, dat door ruptuur van      der vasa vasorum een intramuraal haematoom ontstaat en dat dan secundair een doorbraak door de intima volgt, of een primaire genezing. De laatste opvatting vindt steun in het feit, dat bij een aneurysma dissecans soms geen intimascheur gevonden wordt (204).

In ieder geval dringt, als er een intimascheur ontstaat, het aortabloed onder hoge druk in de media en splijt deze naar distaal en proximaal op, meestal op de grens van het binnenste tweederde en buitenste eenderde van de media. Terwijl de splitsing doorgaat, kan het ware lumen vande aorta (of haar takken) vernauwd worden, door het naar binnen drukken van de intima (fig. 6). Hierdoor kan een



Fig. 6 Aneurysma dissecans van de aorta met pseudocoarctatie

beeld van pseudocoarctatie ontstaan, waarop McKusick met nadruk wijst (317). De adventitia wordt overrekt, wat aan de aorta het uiterlijk van een aneurysma geeft.

De splijting kan zich voortzetten in de zijtakken van de aorta met vernauwing of afsluiting van hun lumen, door het naar binnen gedrukt worden van de intima, met als gevolg een ischaemie (fig. 6). Ook kan de circulatie in de takken van de

aorta gestoord zijn, doordat ze geen contact meer hebben met het ware lumen, als zo'n tak in de dissectie wordt opgenomen (442, fig. 7).

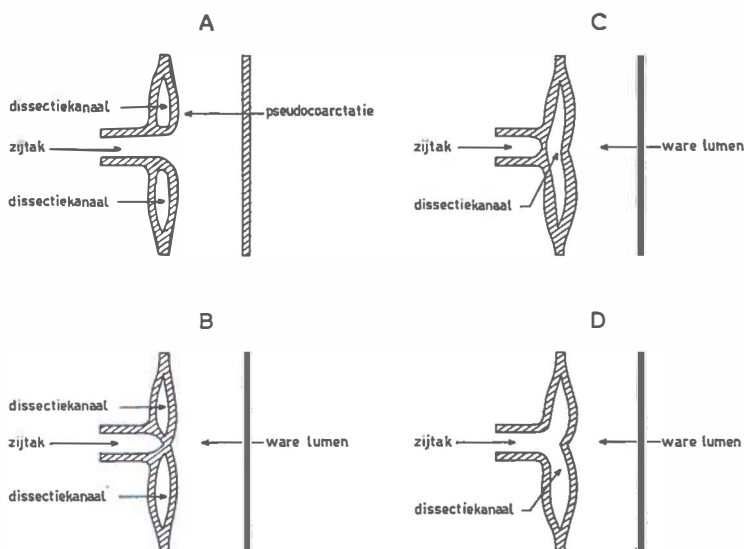


Fig. 7 Ontwikkelingsmogelijkheden van een aneurysma dissecans. A. Dissectie aan weerszijden van een zijtak. B. Dichtdrukken van het begin van de zijtak. C. Verbinding der twee dissectiekanaalen. D. Doorbraak van dissectiekanaal naar het lumen van de zijtak.

In 20–25 procent der gevallen bereikt het splitsingsproces het ware lumen weer door een tweede, meestal meer distaal gelegen intimascheur, zodat er een dubbele circulatie ontstaat, waardoor het leven van de patiënt met enige maanden of jaren verlengd kan worden. De zijtakken van de aorta, die op hun normale plaats van oorsprong van het ware lumen afgesloten zijn, kunnen dan opnieuw bloed hieruit ontvangen via het dissectiekanaal (fig. 8).

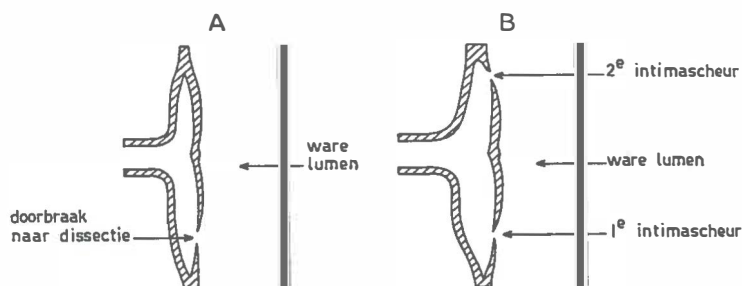


Fig. 8 Intimadoorbraak bij het aneurysma dissecans. A. Eerste intimascheur. B. Dubbele circulatie.

Meestal gaat de patiënt echter toch te gronde door de snel progressieve, niet bestrijdbare decompensatio cordis sinistra of een nieuwe dissectie van de wand. Soms zijn er drie kanalen naast elkaar. Ook verscheidene dissecties op verschillende plaatsen in de aorta komen voor. De dissectie kan doorlopen naar distaal tot in de arteriae iliacae communes en naar proximaal tot de aortakleppen en -ring. In bijna 75 procent der gevallen scheurt binnen enige minuten tot dagen de overrekte adventitia van de aorta en sterft de patiënt plotseling.

In klassieke gevallen kan men bij het ontstaan van een aneurysma dissecans de trias van Gager vinden:

- a. een abrupt begin;
- b. pijn in de thorax, die progressief is als de dissectie zich voortzet;
- c. afwijkingen die ontstaan aan de pulsaties der perifere arteriën.

In de meeste gevallen echter is het beloop niet zo typisch. Meestal vindt men in de anamnese herhaalde aanvalletjes van pijn in de thorax, uitstralend naar de rug en de schouders, vaak zonder het typische karakter van een „angine d'effort”. Bij deze, meestal enige uren durende, aanvalletjes kunnen de patiënten het bewustzijn even verliezen. Deze pijnklachten kunnen veroorzaakt worden door de afwijkingen ter hoogte van de arteriae coronariae, doch ook door kleine scheurtjes in de aortawand, die weer genezen en waarvan men bij de obducties ook vaak sporen vindt.

De aanleiding tot het ontstaan van het aneurysma dissecans is nogal eens een (zelfs licht) thoraxtrauma, een graviditeit of partus, of het zijn andere factoren die de druk in de thorax verhogen (431). Vaak treedt het aneurysma dissecans echter ook op zonder dat er een aanleiding voor is te vinden. De pijn is, in tegenstelling tot die bij het hartinfarct, meteen maximaal en breidt zich snel uit naar de rug, de hals, het hoofd, de schouders, de armen, de buik en/of de benen. Zij kan nauwelijks met pijnstillende middelen worden bestreden.

De uitbreiding van de pijn en van de klachten, resp. afwijkingen, en de volgorde waarin zij verschillende delen van het lichaam treft, loopt parallel aan de uitbreiding van het splitsingsproces in de aorta en haar takken. Als het zich uitbreidende proces de oesofagus dichtdrukt, ontstaan slikbezwaren.

Soms ontstaan er neurologische symptomen door ischaemie van delen van het zenuwstelsel; duizeligheid, coma en slecht zien kunnen tekenen zijn van slechte bloedvoorziening van de hersenen. Ook homonieme hemianopsie, hemiplegie en paraplegie kunnen volgen. Ook parese of paralyse als gevolg van een gestoorde circulatie in het ruggemerg komen voor. Pijn en een dof gevoel in de benen wijzen op een afsluiting der arteriae iliacae communes. Een verwijde aortaboog kan drukken op de nervus recurrens, met als gevolg heesheid. Andere gevolgen van druk werden reeds beschreven bij het aneurysma fusiforme.

Haematurie en anurie kunnen optreden door vernauwing der arteriae renales.

Hevige pijn in de buik, haematemesis of melaena en ileus wijzen op een vernauwing der bloedvaten van het maagdarmkanaal. Een haemothorax (vooral links voorkomend) haemoptoë, haemopericard of een retroperitoneale bloeding kunnen ontstaan bij scheurtjes in de uitgerekte adventitia.

Naast het verschil in arteriële pulsaties aan beide zijden van het lichaam valt een verschil in tensie in de armen vaak nog eerder op als betekenisvol symptoom.

Tijdens dit dissectieproces kan een shock of een coma optreden, of een snelle dood kan het gevolg zijn. De tensie is in het begin meestal nog normaal, en ook als er een shock optreedt, bestaat vaak nog opvallend lang een normale of een iets verhoogde tensie.

Een diastolisch geruis door aorta-insufficiëntie is meestal snel te horen en is van grote diagnostische waarde. De A2 blijft meestal behouden. De aorta-insufficiëntie is meestal snel progressief en kan begeleid worden door pericardiaal wrijven, galopritme en insufficiëntia cordis sinistra. Het elektrocardiogram is soms normaal, en soms toont het een diffuse ischaemie. Een aortagrafie kan de diagnose zeker stellen en is geïndiceerd, als men het plan heeft chirurgisch in te grijpen, om de uitgebreidheid der dissectie preoperatief te kunnen beoordelen.

Na het ontstaan van het aneurysma dissecans treedt vaak een verhoging van het aantal leucocyten in het bloed, van de bezinking en van de temperatuur op. Tachycardie, tachypneu, duizeligheid, misselijkheid en braken zijn vroegsymptomen. De patiënten zijn zeer onrustig, wat men bij een hartinfarct minder vaak vindt (273). De vaatafsluitingen volgen bovendien snel op het ontstaan, terwijl de embolische afsluitingen bij het hartinfarct veel later komen. In de geneeskunde vormt het aneurysma dissecans één procent van alle doodsoorzaken. Bij \pm tien procent der patiënten geneest het aneurysma dissecans (488).

Pathogenese van het aneurysma dissecans in het algemeen

Bij een beoordeling der literatuurgegevens moet men ons inziens scherp tegen elkaar afwegen de druk die op de vaatwand wordt uitgeoefend en de sterkte van de vaatwand. Deze factoren immers bepalen samen de kans op het ontstaan van een aneurysma dissecans of een diffuus aneurysma.

In de meeste gevallen treedt het aneurysma dissecans op boven de 40 jaar, en wel veel vaker bij mannen dan bij vrouwen. Waarschijnlijk komt dit doordat bij mannen, wegens hun zwaarder werk, de druk op de vaatwand groter is. Van de 580 gevallen die Schnitker en Bayer (454) verzamelde, was er 24 procent ontstaan onder de 40 jaar. Ook andere auteurs geven aan dat 20–25 procent der patiënten jonger is dan 40 jaar. *Boven de 40 jaar* bleek er vrijwel steeds een hypertensie te zijn.

Atherosclerose en arteriosclerose vormen volgens Shennan en Glensy (439) slechts in een gering percentage de oorzaak van het aneurysma dissecans. Ook andere auteurs beaamen dit (111, 196 en 359). Bij de 300 door Shennan (498) gerapporteerde gevallen ging in 40 procent een inspanning of opwinding aan het optreden van de dissectie vooraf.

Of de hypertensie alleen werkt door een vergrote druk op de wand of ook, via een vernauwing der vasa vasorum (spastisch of organisch), door een verzwakking van de wand, is niet zeker, doch in tegenstelling tot Amromin (6) vonden de meeste auteurs niets of weinig van zo'n vernauwing (111, 203 en 359). Misschien ontstaat ook via een ander mechanisme een verzwakking van de wand bij hypertensie. Het lijkt in ieder geval onwaarschijnlijk, dat alleen een vergrote druk op een normale aortawand zou leiden tot een dissectie of een ruptuur. Dit wordt nog onwaarschijnlijker op grond van de onderzoeken van Klotz (290), die bevond dat een druk van 3000 mm kwik nodig is om de aorta uit het lijk van een man tussen 20 en 40 jaar te doen barsten. Misschien speelde daarbij de lijkverstijving een rol; dit bleek echter niet bij proefdieren.

In de *jongere leeftijdsgroep* wordt nóg meer de nadruk gelegd op een verzwakking van de media als de belangrijkste factor. Een graviditeit is hier een sterk bevorderend moment. Een hypertensie lijkt bij de patiënten onder de 40 jaar veel minder voor te komen. Men kan hierover moeilijk zekerheid verkrijgen, want lang niet altijd is er een bloeddrukwaarde bekend van de periode vóór de dissectie. Bij de patiënten van Gore (203) met een aneurysma dissecans onder de 40 jaar bestond een hypertensie slechts in 29 procent.

Vaak ziet men in deze jongere groep ook een combinatie met een coarctatio of hypoplasie van de aorta. Bij de 141 gevallen van een aneurysma dissecans onder de 40 jaar van Schnitker (454) kwam deze combinatie 41 maal voor. De ruptuur wordt echter soms gevonden distaal van de coarctatio (203), en bovendien is de hoge frequentie van de coarctatio in strijd met de lage frequentie van de hypertensie, en hebben wij hier mogelijk dus vaak te maken gehad met een pseudocoarctatio, veroorzaakt door het naar binnen dringen van de intima door bloed in de media met vernauwing van het lumen (fig. 6). Sloper (470) gaat zover, te zeggen dat hij in de literatuur slechts één geval vond van een aneurysma van de aorta-boog zonder coarctatio en onder de 40 jaar, waar niet het syndroom van Marfan bestond.

Ook onder de 40 jaar komt het aneurysma dissecans meer voor bij mannen dan bij vrouwen. Bij vrouwen wordt het speciaal in samenhang met een graviditeit gevonden. Abramson (3) vond, dat 50 procent van de aneurysmata dissecantiae bij vrouwen onder de 40 jaar was opgetreden in samenhang met de graviditeit. Ook andere auteurs (5, 27, 243, 255, 256, 325, 378 en 553D) wijzen op de verhoogde kans op het ontstaan van een aneurysma dissecans in en vlak

na de graviditeit. Sinha (463) verzamelde 61 gevallen van een aneurysma dissecans in samenhang met de graviditeit. In zes gevallen was er tevens een coarctatio, en in verscheidene gevallen een zekere graad van hypoplasie van de aorta. Drie patiënten hadden het syndroom van Marfan.

Drie patiënten kregen een aneurysma dissecans in het eerste semester van de graviditeit, twaalf in het tweede en 35 in het derde. Zeventien patiënten kwamen à terme. Vier kregen een aneurysma dissecans in het begin van de partus en zeven in het puerperium.

Van de 24 gevallen van een aneurysma dissecans in de graviditeit van Schnitker (454) barstten er 20 vóór de partus. Wolff (553D) denkt aan de mogelijkheid dat er in de zwangerschap veranderingen in de grondsubstantie zijn, die het ontstaan der afwijkingen in de aorta zouden kunnen bevorderen of de mediadegeneratie verergeren. Als uiting van deze veranderingen ziet hij ook de relaxatie der heupgewrichten en de depolimerisatie van de grondsubstantie van de symfyse in de zwangerschap. Sinha ziet evenals Kountz (279) als verklaring een losser worden van het bindweefsel tijdens de graviditeit. De laatste vond drie maal een aneurysma dissecans, dat ontstond in aansluiting aan een totale strumectomie en denkt hierbij aan dezelfde pathogenetische factor. Zijn drie patiënten hadden allen een zware hypertensie en bij obductie werd bij allen een op-hoping van zich met toluidineblauw metachromatisch kleurend materiaal gevonden in de gehele aorta, en een degeneratie der spier- en elastische vezels, doch geen afwijkingen aan de vasa vasorum.

Een medianecrosis van Erdheim wordt in de meeste gevallen van een aneurysma (dissecans) zonder het syndroom van Marfan beschreven door Abramson (3), Rottino (442) en Schnitker (454). Lindeboom en Brouwer (300) zeggen echter, dat bij jongeren met een vernauwing van de aorta en ruptuur, zonder het syndroom van Marfan, geen medianecrosis gevonden wordt.

Het aneurysma (dissecans) ontstaat waarschijnlijk voornamelijk in de aorta ascendens, omdat daar de druk op de wand het grootst is en bovendien intermitterend. De druk op de wand van een vat is gelijk aan het produkt van de druk in het lumen en de straal van het vat (111, 60). In de aorta ascendens is de systolische druk het grootst en ook de straal. De waarden van deze worden nog groter bij een optreden van een aneurysma, waardoor dan een circulus vitiosus ontstaat.

I. 6. Coarctatio, respectievelijk hypoplasie van de aorta

Beide worden bij het syndroom van Marfan in de geobduceerde gevallen nogal eens beschreven (75, 93, 243 en 378) en ook tijdens het leven (63 en 87). Volgens van Buchem (68) zou een coarctatio voorkomen in tien procent der geval-

len van het syndroom van Marfan. Beide, doch vooral de coarctatio, worden echter vrijwel steeds in combinatie met een aneurysma dissecans beschreven, zodat wij ons afvragen in hoeverre hier wel van een echte coarctatio sprake is, en niet eerder van een pseudocoarctatio, temeer daar in de klinische beschrijvingen de symptomen van een coarctatio vrijwel niet te vinden zijn. McKusick (317) zegt ook, dat een lichte coarctatio nogal eens wordt gevonden bij het syndroom van Marfan, doch dat een ernstige coarctatio hierbij nog niet beschreven is. Een hypoplasie van de aorta daarentegen treft men ook in de klinische beschrijvingen wél aan, zeker in publicaties uit de laatste tijd, nu er vaker een angiocardiografie en een aortografie worden uitgevoerd.

Volgens Sinha is de betekenis van de hypoplasie, respectievelijk van de coarctatio van de aorta, als mechanische factor voor het ontstaan van een aneurysma (dissecans) nog open voor discussie.

In de meeste gevallen werd de vernauwing distaal van het aneurysma gevonden (147). Uiteraard is het zeer goed voorstelbaar, dat een echte coarctatio of een hypoplasie van de aorta het ontstaan van een aneurysma (dissecans) kan bevorderen.

I. 7. Een combinatie van de genoemde afwijkingen

Een combinatie van een aneurysma dissecans met een aneurysma fusiforme kan natuurlijk voorkomen. Uiteindelijk berusten beide op dezelfde verandering in de aortawand, en er kan natuurlijk ook in een aneurysma fusiforme een dissectie optreden, en eveneens een perforatie zonder dissectie. Een combinatie van een aneurysma fusiforme met een aneurysma der sinus Valsalvae wordt nogal eens gezien en is waarschijnlijk iets frequenter dan de combinatie van een aneurysma dissecans met een aneurysma der sinus Valsalvae.

Volgens Bahnson (25) zou een aneurysma van de aorta ascendens bij het syndroom van Marfan nogal eens gepaard gaan met een aneurysma van een der sinus Valsalvae, en bij een aneurysma van de aorta ascendens op andere basis zou deze combinatie niet of zelden voorkomen. Bovendien zou bij het syndroom van Marfan de progressie veel sneller zijn.

Een verwijding van de aortaring komt zowel bij een verwijding van een der sinus Valsalvae, als bij een aneurysma fusiforme van de aorta ascendens, respectievelijk aneurysma dissecans, frequent voor.

Een combinatie van een aneurysma (dissecans) van de aorta ascendens met een coarctatio is dus bij het syndroom van Marfan weinig frequent, en waarschijnlijk zijn de opgaven in de literatuur hieromtrent nog te hoog.

Bij patiënten zonder het syndroom van Marfan is de combinatie van een coarctatio met een aneurysma dissecans blijkbaar veel frequenter, zoals reeds

vermeld. Shennan rapporteerde deze combinatie al in 100 gevallen in 1929. Vaak vond hij ook een samenhang van een coarctatio met bicuspidale aortakleppen. Abbot vond dit bij 23,5 procent van zijn 200 coarctatiepatiënten, en van deze 23,5 procent kreeg 50 procent een aneurysma dissecans.

Het ligt voor de hand aan te nemen, dat bij het syndroom van Marfan met zijn slecht aangelegde media, een aneurysma (dissecans) gemakkelijker ontstaat dan in andere gevallen, en dat dus in de groep zonder Marfan eerder een bevorderende factor als hypoplasie, coarctatio en graviditeit op *jonge* leeftijd, of een hypertensie op *oudere* leeftijd, nodig is om een aneurysma (dissecans) te doen ontstaan. Wij gaan hier verder op in in het hoofdstuk Pathologische Anatomie.

Een supra-valvulaire aortastenose werd beschreven door Burry (76) en Denie en Verheugt (131), doch in beide gevallen was de diagnose „syndroom van Marfan” niet met zekerheid te stellen.

I. 8. *Open ductus Botalli*

Deze afwijking is zelden bij het syndroom van Marfan beschreven. Ze werd gevonden door Morganti in 1932, Apert (11) in 1938, Lilian (299) in 1949, Anderson en Pratt Thomas (9) in 1953, Bingle (43) in 1957, Baker (26) in 1958, McKusick (321) in 1958 en Tuna (505) in 1961.

II. ANEURYSMA VAN DE ARTERIA PULMONALIS

De aneurysmata van de arteria pulmonalis worden door Lilian (299) onderscheiden in:

1. de traumatische,
2. de mycotische,
3. de congenitale, samengaand met congenitale hartafwijkingen of een deficiëntie van het elastisch bindweefsel,
4. de luetische.

De zogenaamde congenitale dilatatie van de arteria pulmonalis is volgens McKusick vrijwel zeker geen homogene groep. Soms komt er een hypoplasie van de aorta bij voor, en soms is de oorzaak een syndroom van Marfan (317).

Als er bij het syndroom van Marfan een verwijding van de arteria pulmonalis voorkomt, is dit volgens Breton (60) een subvalvulaire verwijding van de stam van de arteria pulmonalis. Dit wordt vooral gezien bij jonge kinderen, misschien omdat de druk in de arteria pulmonalis daar relatief hoog is.

Het aneurysma van de arteria pulmonalis is meestal kleiner en meer circumscrip-t dan dat van de aorta (193); het kan lang blijven bestaan en heeft minder haemodynamische consequenties dan een aneurysma van de aorta ascendens, zelfs als er een pulmonale insufficiëntie bij komt.

De symptomatologie ervan is gering. De enige klacht is vaak een lichte dyspnoe d'effort. Het elektrocardiogram toont meestal geen afwijkingen. De tweede pulmonaaltoon kan luider zijn dan de tweede aortatoon, en men vindt een inconstante systolische soufflé boven de tweede en de derde intercostaal-ruimte links. Soms vindt men een thrill, en soms ook een korte, inconstante diastolische soufflé boven de pulmonaalstreek. Roentgenologisch is de stam van de arteria pulmonalis verwijd, doch de perifere vaten in de longen tonen geen afwijkingen. Ook is er meestal geen rechtshypertrofie en geen afwijking bij hart-catheterisatie en het longfunctie-onderzoek. Het is dus een nogal benigne aandoening (261).

Een aneurysma dissecans van de arteria pulmonalis is zeer zeldzaam. Het werd o.a. beschreven door Pappas (392).

III. SEPTUMDEFECTEN

In bijna alle gevallen betreft het een open zijn van het foramen secundum (ovale), en er is slechts één obductieverslag bekend van een open blijven van het foramen primum bij het syndroom van Marfan (317).

Er zijn slechts enkele beschrijvingen van andere vormen van atriumseptum-defect, namelijk die van Bronson (66) 1918, Piper (405) 1936 en Tung (506) 1952.

Een open foramen ovale werd o.a. beschreven door Baer (23:2x), Börger (54), B.M.J. (63:3x), Bolande (79L), Golden (199), Goyette (201), Hedinger (227), Huysebye (243), Morganti (1932), Moses (358), Oswald (386), Roch (1937), Salle (445), Sinha (463), Tung (506) en Whitfield (524).

In vrijwel alle klinische beschrijvingen komt niet tot uiting, dat aan dit open foramen ovale een haemodynamische betekenis moet worden gehecht, uitgezonderd bij de patiënt van Moses (358). Ook Goyette (201) ontkent een klinische betekenis van het open foramen ovale.

Het septum secundum begint zich normaliter te vormen in de zevende embryonale week, en het foramen secundum (ovale) wordt pas gesloten in het eerste levensjaar, doch bij 20 procent der normalen is deze afsluiting niet optimaal. Deze periode tussen ontstaan en tijd van sluiting is te lang om ons veel aanwijzingen te geven omtrent het juiste tijdstip van optreden van een stoornis in de ontwikkeling bij het syndroom van Marfan (13).

Het open foramen ovale, dat volgens de oude auteurs dus een der meest frequente en belangrijke cardiale afwijkingen was bij het syndroom van Marfan, wordt tegenwoordig wel gezien als niet typisch voor het syndroom van Marfan, weinig frequent en van geen of weinig klinische betekenis (317).

Een ventrikelseptumdefect is tot nu toe in geen der geobserveerde gevallen

beschreven, behalve door Bolande (79L). Klinisch werd het vermoed door B.M.J. (63), van Buchem (68) en ook door Cockayne, Broglio (79K) en Keith (265). Ross (440) beschreef er een, dat ook bij operatie gevonden werd, doch het beeld dat hij beschrijft lijkt op een aneurysma sinus Valsalvae type III.

Een tetralogie van Fallot werd gevonden door zowel Abramson (3) als McKusick (317), doch bij beide patiënten was de diagnose „syndroom van Marfan” niet met zekerheid te stellen. Een transpositie der grote vaten werd een maal beschreven (63), en een dextroversio cordis door Green (207) en Sinclair (462).

IV. KLEP-ANOMALIEËN

1. Een *uitrekking en ballonvormig opgeblazen zijn* der aortakleppen wordt nogal eens beschreven bij de geobduceerde gevallen.

2. Een *overrekking* der aortakleppen kan in zeldzame gevallen leiden tot een ruptuur of een fenestratie ervan, met hieruit voortvloeiend een aorta-insufficiëntie (317 en 462).

Kenmerkend voor een klepruptuur is een plotseling, na hoesten of een andere extra inspanning, ontstaande progressieve decompensatio cordis sinistra, pijn op de borst en een zeer luide muzikale diastolische soufflé, die vaak op afstand hoorbaar is (33).

2A. Zeer frequent zijn *verdikkingen* van de kleppen, die vooral gevonden worden aan de mitraal- en aortakleppen, en betrekkelijk zelden aan de tricuspidaal- en pulmonaalkleppen. Men kan een fibreuze, hyaline verdikking, die het meest voorkomt, onderscheiden van een verdikking door ophoping van fibromyxomateus weefsel in de kleppen. De klepbladen kunnen opgerold zijn, kussenvormig verdikt of verkort; zij kunnen nodulaire verdikkingen aan de randen of fenestraties vertonen. Soms zijn ook de chordae tendineae verkort, verdikt, met elkaar vergroeid of gescheurd. Ook een uitzakken van de kleppen wordt wel eens gevonden en toegeschreven aan bindweefselzwakte (McLeod (42), Olcott (383) en Uyeyama (511)).

In het algemeen wordt aan deze klepveranderingen geen grote betekenis gehecht voor het ontstaan van veranderingen in de haemodynamische verhoudingen (378, 201), wél echter aan die van de aortakleppen, welke bij kunnen dragen tot insufficiëntie. McKusick (364F) daarentegen gelooft, dat zij nogal eens leiden tot een functionele insufficiëntie der mitraal- of tricuspidalkleppen.

De specificiteit van deze klepveranderingen wordt verschillend beoordeeld. Volgens sommige auteurs kan men bij een aorta-insufficiëntie op zich ook deze verdikkingen, vooral aan de mitraalkleppen, vinden, doch bij het syndroom van Marfan zijn ze toch wel zeer frequent en zetelen ze haast even vaak aan de aortakleppen zelf. Hoe dan ook, de combinatie van deze klepveranderingen, die

pathologisch-anatomisch de kenmerken missen van de reumatische klepveranderingen, met (1) een diffuse myocardfibrose of met (2) een open foramen ovale, en vooral met (3) een aneurysma van een der sinus Valsalvae of van de aorta, waarbij bovendien (4) de typische microscopische afwijkingen in de aortawand – zoals die nog zullen worden beschreven – bestaan, is toch wel erg typisch voor het syndroom van Marfan.

Volgens Steinberg (487), 1957, komen endocardiale laesies bij het syndroom van Marfan in tweederde der gevallen voor, en wel vaker aan de mitraal- dan aan de aortakleppen en soms aan beide.

3. Vaak denkt men dat de patiënten *reumatische* klepveranderingen hebben, vooral van de mitraalkleppen, vanwege de souffles aan de hartpunt, de soms bestaande temperatuurverhoging en het uitgerekte linker atrium. Volgens sommige auteurs, vooral de ouderen, zou een patiënt met het syndroom van Marfan ook inderdaad meer kans hebben op reumatische klepgebreken, doch een combinatie van het syndroom van Marfan met het acuut reuma is uiterst zeldzaam (317), en ook bij pathologisch-anatomisch onderzoek vond men vrijwel nooit tekenen van een doorgemaakte reumatische valvulitis. Bovendien is ook maar één geval van mitraalstenose bij het syndroom van Marfan beschreven (Stewart 485). Een reumatische endocarditis is uiterst zeldzaam. Wij vonden haar slechts beschreven door Lutman (311) en Reynolds (425).

De zo frequent gevonden systolische soufflé aan de hartpunt of boven het sternum kan veroorzaakt zijn door de thoraxmisvormingen, een aneurysma van een sinus Valsalva, veranderingen aan de kleppen en chordae tendineae en door de frequente relatieve insufficiëntie, vooral optredend aan de mitraalklep bij dilatatie van de linker ventrikel. Ook extracardiale geluiden, o.a. een soort klik-geluid, worden nogal eens gehoord als gevolg van thoraxmisvormingen (321).

4. Een subacute bacteriële endocarditis op de bodem van de beschreven klepveranderingen is een enkele maal beschreven (301, 311, 317, 335, 348, 511, 522 en 535). Een fibro-elastosis van het endocard beschreef Bayer (31).

V. RITME EN GELEIDINGSSTOORNISSEN EN ANDERE AFWIJKINGEN IN HET ELEKTROCARDIOGRAM

Afwijkingen in het elektrocardiogram kunnen veroorzaakt worden door afwijkingen aan het endocard, het myocard, de bundel van Hiss, atriumseptum-defecten, afwijkingen in de aorta en de arteria pulmonalis, de klepveranderingen, het pecten excavatus, de kyfoskopiose en de lange smalle thoraxvorm.

Er zijn dus zoveel verschillende factoren, die alleen of samen een verandering in het elektrocardiogram kunnen geven, dat één bepaald typisch patroon bij het syndroom van Marfan niet te verwachten is.

Bowers (55) beschrijft een patroon met ST-depressie of met een negatieve P-top in II, III en AVF, dat gevonden werd bij tien patiënten met het syndroom van Marfan, waarvan bij vijf de diagnose mitraalinsufficiëntie klinisch gesteld was en ondersteund door de obductiegegevens. Dit patroon zou bij een normale zuivere mitraalinsufficiëntie niet voorkomen en dus specifiek zijn voor de mitraalinsufficiëntie bij het syndroom van Marfan. Hij houdt hierbij ons inziens te weinig rekening met de, óók bij deze patiënten bestaande, afwijkingen in de wervelkolom, het sternum en/of de aortakleppen.

Men vindt bij het syndroom van Marfan atriumfibrilleren, supra-ventriculaire tachycardie, atrium- en ventrikelextrasystolen, atrioventriculair blok en bundeltakblok, tekenen van hypertrofie en/of belasting van één der ventrikels (meestal de linker), of tekenen van laesie van het myocard. Bij de geobserveerde gevallen vond men, zoals te verwachten is, het meest frequent een hypertrofie en/of belasting van de linker ventrikel (aorta-insufficiëntie), doch ook een hypertrofie van de rechter ventrikel (460) en een belasting van de rechter ventrikel (147, 202 en 460) werden soms gevonden. Wij vonden in de literatuur o.a. de volgende beschrijvingen:

- een compleet rechter bundeltakblok (63, 201 en 268),
- een incompleet rechter bundeltakblok (60 en 265),
- een compleet linker bundeltakblok (60),
- een incompleet linker bundeltakblok (201:3x, 392 en 425),
- een atrioventriculair blok (63, 265, 378, 461, 463, 502 en 506), dat speciaal zou voorkomen bij patiënten met een aorta-insufficiëntie (542),
- extrasystolen (63, 243, 348 en 542),
- lage T-toppen (129, 207, 243 en 470),
- atriumfibrilleren (69:2x),
- tekenen van een diffuse myocardbeschadiging (68, 491 en 535),
- een supra-ventriculaire tachycardie (392).

Samenvattend dus wel zeer uiteenlopende elektrocardiografische afwijkingen, die ook waren te verwachten, daar bij het syndroom van Marfan verscheidene organische afwijkingen in het hartvaatstelsel en ook daarbuiten kunnen bestaan, welke natuurlijk invloed kunnen uitoefenen op het elektrocardiogram. Soms vindt men een elektrocardiografische afwijking, met name een bundeltakblok, als enigste cardiovasculaire afwijking (314C en 265).

VI. STERKE VERGROTING VAN HET HART MET MYOCARDFIBROSE

Whitfield (542) beschreef in 1949 voor het eerst een patiënt met het syndroom van Marfan met een zeer hoog gewicht van het hart (910 gram) en een diffuse myocardbeschadiging in de zin van een fibrose met sterke hypertrofie en dege-

neratie van de hartspiervezels. Min of meer hetzelfde werd ook door anderen gevonden (68, 202, 227, 268, 392 en 491:2x).

Van Buchem (70) schrijft: „Het typische is, dat hier een geleidelijke vergroting van het hart ontstaat met een globulaire hartvorm, zonder dat een verklaring hiervoor gevonden kan worden in een hypertensie, schildklierafwijkingen, gestoorde coronaire circulatie, reumatische of andere myocarditiden, een ataxie van Friedrich, een toxoplasmose of een stapelingsziekte, of in de gevonden afwijkingen aan de kleppen. Bovendien hebben de patiënten gedurende de ontwikkeling van dit ziekteproces opvallend lang weinig klachten”.

VII. AFWIJKINGEN DIE HET GEVOLG ZIJN VAN DE VERANDERINGEN AAN HET STERNUM, DE THORAX EN DE WERVELKOLOM

Van het pecten excavatus kent men verschillende vormen:

1. de congenitale en/of hereditaire vorm;
2. de traumatische vorm;
3. de vorm die ontstaat door rachitis, belemmering van de respiratie of mediastinale adhesies.

Bij schoolkinderen zou het in 2,2 tot 2,5 procent (427), en zelfs tot 3,5 procent (422) voorkomen.

Volgens A. Ochsner (1939) komt het bij 0,06 procent van de bevolking voor, met een verhouding man tot vrouw van 4:1 (147B). Er valt slechts een klein percentage van de patiënten met pecten excavatus onder het syndroom van Marfan (317).

Het pecten excavatus (trechterborst, „funnelchest”) bij het syndroom van Marfan is een hereditaire, meestal congenitale anomalie, waarbij het corpus van het sternum is ingedeukt, zodat er een concaviteit ontstaat, die tot de wervellichamen kan reiken en zelfs aan één zijde tot in de paravertebrale goot. De onderste ribkraakbeenderen aan iedere kant buigen naar achteren om, en de onderste ribben lopen sterk verticaal. De zo ontstane uitholling in de voorste thoraxwand is meestal maximaal ter hoogte van de overgang tussen processus xyfoideus en het corpus sterni.

Martin (338) onderscheidt een sternumafwijking in de mediaanlijn (pecten excavatus) en een deuk in de voorste thoraxwand lateraal van het sternum (pecten recurvatus lateralis). Ook van het pecten carinatus kennen wij een mediaan en een lateraal type. Bij het laatste ligt het maximum van de uitpuiling bij de costochondrale verbindingslijn of bij de ribbenboog (295).

De deformiteit wordt meestal bij de geboorte reeds opgemerkt, doch kan ook nadien ontstaan. De afwijking is meestal in sterk wisselende mate progressief.

De oorzaak van het pecten excavatus wordt door velen, evenals voor het pecten carinatus („pigeonbreast”) gezocht in een te sterke lengtegroei der ribben (442). Brodtkin dacht aan een ontwikkelingsstoornis in het voorste deel van het diafragma als oorzaak van het pecten excavatus (427), evenals Lester (295), die bij zijn drie geobserveerde patiënten met een pecten excavatus steeds een verkorte centrale diafragmapees vond. Brown (67) dacht aan een trekken van het diafragma aan het weke sternum als oorzaak, waarvoor het naar binnen bewegen van het onderste sternumdeel tijdens de inspiratie zou pleiten. De maximale deuk in het sternum is echter niet gelegen ter hoogte van de diafragma-aanhechting, maar erboven (79B). Müller dacht aan een blijven bestaan van een, normaal in de foetale periode (bij een foetus van ± 32 mm) voorkomende deuk in het onderste deel van het sternum (147B).

Het hart wordt bij het pecten excavatus soms gecomprimeerd tussen de wervelkolom en het sternum, waarbij het alleen in de breedte uitgerekt wordt. De rechterhartgrens blijft dan op haar plaats, en alleen de linker grens verplaatst zich naar links (fig. 9). Meestal echter wordt het hart in zijn geheel naar links verplaatst, in een mate die evenredig is met de diepte van de deuk in het sternum. In de zwaarste gevallen wordt het hart naar links verplaatst en naar achter gedraaid (fig. 10).

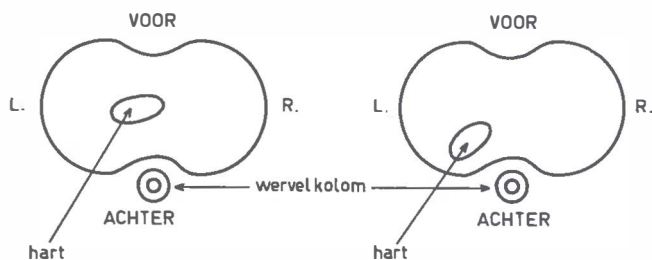


Fig. 9 en 10 Invloed van het pecten excavatus op de stand van het hart. Fig. 9 Licht pecten excavatus. Fig. 10 Ernstig pecten excavatus.

De ernstige deformiteiten ontwikkelen zich meestal niet vóór de puberteit, doch na de puberteit vermindert de progressiviteit der afwijkingen meestal.

Er zijn vier factoren die tot klachten aanleiding zouden kunnen geven, en wel:

1. rechtstreekse druk van de thoraxwand op het hart, die kan leiden tot een bemoeilijkte vulling hiervan en tot supraventriculaire tachycardie;
2. verplaatsing van het hart met, eventueel, draaiing om een verticale as en een verandering van het verloop der grote vaten;

3. indirecte compressie van het hart, door een verhoging van de intrathoracale druk in de linker thoraxhelft;

4. druk op de linker long, door de verplaatsing van het hart en het verminderde thoraxvolume links.

De klachten die men kan vinden bij de patiënten met een pecten excavatus, met of zonder het syndroom van Marfan, zijn: dyspnoe d'effort of ook in rust, een gevoel van beklemming op de borst, hartkloppingen, praecordiale pijnen en dysfagie. De meningen over de frequentie van het optreden van deze klachten en van objectieve afwijkingen lopen, ook op de huidige datum, nogal uiteen, vooral tussen de chirurgen en de internisten (142). Mogelijk zien de chirurgen meer relatief ernstiger gevallen, en vormt dit de verklaring voor hun andere visie.

De chirurg Ravitch (444) schrijft b.v.: „Veel patiënten hebben een dyspnoe d'effort. Vaak is er een irregulaire pols (misschien door druk op het hart). Vrijwel steeds bestaan er afwijkingen in het elektrocardiogram, nl. notching en slurring van het QRS-complex en vaak een diepe S-top, soms deviatie van de elektrische as naar rechts, P-toppen met notches in II en III en ST-verschuivingen. De pols is vaak snel, en soms bestaat er een paroxysmale tachycardie. Bijna steeds is er een systolische soufflé aan de punt. Bij de hartcatheterisatie is de druk in de rechter ventrikel en het rechter atrium vaak verhoogd. De longfunctie is meestal slechts licht gestoord”.

Ook C. W. Lester (295) vond een belangrijk verlies in „exercise tolerance”, waarvoor hij een cardiale oorsprong aannam. Hij zegt dat de dyspnoe alleen bij inspanning ontstaat. De patiënten zijn al van jongsaf met deze aandoening opgegroeid en merken dus hun eigen dyspnoe minder goed op, zodat de anamnestiche gegevens volgens hem een te rooskleurig beeld geven.

Van niet-chirurgische zijde hoort men vrijwel uniform een geheel ander geluid. Fink (158) 1961, zag 22 volwassenen, allen met een duidelijk pecten excavatus zonder begeleidende hart- of longziekten, en vergeleek hen met 23 normale personen.

Slechts twee patiënten hadden duidelijke klachten, nl. één maal dyspnoe d'effort en één maal vage sensaties in de thorax. Bij geen der patiënten werden duidelijke tekenen van cardiale of pulmonale insufficiëntie gevonden. Bij acht patiënten werd een elektrocardiogram gemaakt, dat in vijf gevallen normaal bleek te zijn, en één maal vond hij een incompleet rechter bundeltakblok, één maal lichte afwijkingen aan de T-toppen en één maal een „wandering pacemaker”. De patiënten hadden niet frequenter een bronchitis of pneumonie doorgemaakt dan de normale personen. Het longfunctie-onderzoek dat hij bij deze twee vergelijkbare groepen verrichtte, gaf het volgende beeld (tabel 2).

De veranderingen in de „maximal breathing capacity” verklaart Fink door

Tabel 2 Overzicht van het vergelijkend longfunctie-onderzoek bij 23 normalen en 22 patiënten met pecten excavatus

Bepalingen	Patiënten	Normalen
Gemiddelde vitale capaciteit (V.C.)	89,2 pct.	100 pct.
Residu (R.V.)	van verwachte waarde 144,3 pct.	van verwachte waarde 108,4 pct.
Totale longcapaciteit (T.C.) . .	van verwachte waarde 100 pct.	van verwachte waarde 100 pct.
R.V.	van verwachte waarde	van verwachte waarde
—	31,4 pct.	26 pct.
T.C.		
Tiffeneau	normaal	normaal
Maximum ademminutenvolumen (M.A.M.V. = M.B.C.)	91,6 pct.	101,8 pct.
Helium-equilibratietijd	3,45	2,91
Onderzoek arterieel bloed . . .	normaal (3x)	

een slechte uitzetting van de thoraxwand, de veranderingen in de helium-equilibratietijd door een lichte stoornis in de intrapulmonale gaswisseling, en de veranderingen in de vitale capaciteiten het „residual volume” bij een gelijkblijvend totaal longvolume, door een insufficiënte blaasbalgfunctie van de gedeformeerde thorax. De gevonden waarden voor het residu lijken ons wel erg hoog. Hij bepaalde één maal de „compliance”, die verminderd bleek voor de longen, en sterker verminderd voor de thoraxwand.

Brown en Cook (67) vonden ook een vermindering van de „maximal breathing capacity” en een vergroting van het „residual volume”.

Samenvattend zegt Fink (158), dat het pecten excavatus een effect op de longfunctie heeft, zoals andere thoraxmisvormingen, als de Bechterew, en dat het pecten excavatus niet snel zal leiden tot een pulmonale of cardiale insufficiëntie. De meest frequente soufflé die hij vond, was een systolische soufflé langs de linker sternaalrand en boven de pulmonaalstreek, die kleiner werd na inspiratie, inspanning of druk op het sternum. Noch anamnestic, noch fysisch-diagnostisch vond hij tekenen van een cardiale insufficiëntie. Zelf deed hij geen uitgebreider cardiologisch onderzoek, doch hij vermeldt dat door anderen slechts in zeer zware gevallen tekenen van compressie van het hart en een gestoorde vulling werden gevonden. Ook volgens het Editorial van de J. A. M. A. 1962 (258), is er vrijwel nooit een verminderde „exercise tolerance”.

De aanwezigheid van souffles, schijnbare vergroting van het hart en afwijkingen in het elektrocardiogram wordt vaak verkeerd geïnterpreteerd als een duidelijk teken van het bestaan van een hartafwijking, met als gevolg een on-

nodige operatie of een hartneurose. Dit is een van de redenen waarom wij hierop zo uitvoerig ingaan.

Dressler (128) vond bij acht van de dertien patiënten met een pecten excavatus afwijkingen in het elektrocardiogram, met name omkering of notching der T-toppen in verschillende praecordiale afleidingen, en een rechter ventrikel-patroon bij één patiënt, een zeer ernstig geval met sterke verplaatsing van het hart naar links: het beeld van een dextrocardie.

B. Landtman 1958, deed een elektrocardiografisch onderzoek bij 70 patiënten met pecten excavatus. Bij 62 bestond een normaal sinusritme. Bij zeven extrasystolen en bij één een ectopisch supraventriculair ritme. De stand van het hart was in vijftien gevallen normaal, terwijl de andere 55 een min of meer sterke kloksgewijze draaiing vertoonden. In 41 gevallen bestonden tekenen van een incompleet rechter bundeltakblok. Zeven maal vond hij een hoge R-top en veranderingen aan het ST-segment in afleiding V6.

Evans (142) en Edeiken (134) vonden meestal een normaal elektrocardiogram. Zij wijzen erop, dat het hart bij doorlichting ook niet minder doorzichtig is dan normaal, hertgeen wél zo is bij hypertrofie.

Schaub (447) 1954, vond bij auscultatie in 57 procent der gevallen afwijkingen, nl. een systolische soufflé in 33 procent, en een gespleten toon in 24 procent. Het elektrocardiogram toonde vrij constant een blijven bestaan van het juveniele patroon met inversie der T-toppen in de rechtszijdige praecordiale afleidingen, en bovendien vaak een incompleet rechter bundeltakblok en een afwijking van de elektrische as naar rechts. Hij wijst op het prominere van de pulmonaalboog op de thoraxfoto. In totaal zou volgens hem al bij 42 patiënten met een pecten excavatus een hartcatheterisatie verricht zijn. Bij vier van hen werd een congenitaal vitium gevonden, en bij 38 géén of minimale afwijkingen in de zin van licht abnormale drukgradiënten.

Martin (338) wijst ook op een uitpuilende conus pulmonalis, een rechter bundeltakblok, draaiing van de elektrische as naar rechts en een negatieve T-top in de eerste drie praecordiale afleidingen. Met vectorcardiografie werd aangetoond, dat alle afwijkingen in het elektrocardiogram geheel konden worden verklaard door de afwijkende ligging van het hart.

Ook de chirurg Becker (79B) zegt, dat de grote meerderheid der kinderen asymptomatisch is, en de klachten over recidiverende bronchitis, dysfagie en stridor zeldzaam zijn. Ook volgens hem zijn de zuurstofverzadiging, het arterioveneus zuurstofverzadigingsverschil, de vitale capaciteit en de „maximal breathing capacity” vrijwel steeds normaal. Bij al zijn patiënten vond hij een systolische soufflé aan de punt zonder decompensatieverschijnselen. Kinderen vertonen volgens hem nooit cardiale klachten, volwassenen soms dyspnoe, palpaties en pijn in de thorax, die hij echter als functioneel beschouwt.

Fabricius (148) 1957, deed bij 22 patiënten een hartcatheterisatie. Negentien maal vond hij geen afwijkingen, drie maal een lichte verhoging van de druk in het rechter atrium. Het hartminutenvolume werd door hem gemeten bij zes patiënten, en het werd normaal bevonden bij vijf, ook na inspanning. Bij één patiënt was het verminderd in rust, doch normaal na inspanning.

Reuch (427) 1961, deed bij acht patiënten, bij wie elders de diagnose gesteld was op een congenitaal vitium cordis, een hartcatheterisatie, en vond in geen enkel geval meer dan minimale afwijkingen. De druk, evenals de drukcurves bij inspanning en de kleurstofverduunningscurves, bleken normaal te zijn.

Hij vond steeds een systolische soufflé, graad twee tot vier, soms met een thrill, in de derde of de vierde intercostaalruimte links of aan de punt. Hij denkt aan de mogelijkheid, dat het ontstaan van een thrill wordt bevorderd doordat het hart dicht bij de thoraxwand komt.

In de Groninger Interne Kliniek (Nieveen) werden twaalf patienten met een pecten excavatus, zonder het syndroom van Marfan, onderzocht. Zes hadden klachten van dyspnoe en drie van hartkloppingen. Decompensatieverschijnselen of vergroting van het hart werden niet gevonden. Slechts drie patiënten hadden een systolische soufflé aan de punt of boven de pulmonalis. Het elektrocardiogram was drie maal normaal, drie maal was er een draaiing van de elektrische as naar rechts, en zes maal waren er hoge P-toppen in de tweede en de derde standaardafleiding en/of in de eerste vectorafleiding. Eén maal bestond er een incompleet rechter bundeltakblok. Bij alle patiënten werden geen duidelijke afwijkingen gevonden bij de hartcatheterisatie, noch in de drukken, noch in de zuurstofverzadiging, en ook bij onderzoek met de kleurstofverduunningsmethode of angiocardiografie werden geen afwijkingen gevonden. Slechts bij twee patiënten was de druk in de rechter ventrikel licht verhoogd. Bij een nauwkeurig longfunctie-onderzoek bij zes patiënten werd bij allen alleen een verlaging van de totale capaciteit gevonden, die te verklaren valt door het verkleinde thoraxvolume. De gevonden residuwaarden lagen aan de hoge kant, en die van de vitale capaciteit waren meestal laag (tabel 2A).

Tabel 2a Longfunctie-onderzoek bij zes patiënten met een trechterborst

Pat.	Leeft.	Lengte	Gew. in kg	Hartgeruisen	X-foto	Vit. Cap.	1 sec waarde in %	Residu in %	Art. O ₂ verz. in %
1	17	1,83	68	g.b.	hart n. links	4335 (3800)	80	22,8	100
2	60	1,77	68	g.b.	hart n. links	3700 (3680)	56	33,7	98
3	36	1,69	47	g.b.	hart n. links	2400 (3000)	97	34,0	
4	17	1,71	56	g.b.	hart n. links	3120 (3400)	93		98
5	17	1,85	63	syst. soufflé	g.b.	4265 (4800)	73	24,5	99
6	13	1,56	43	g.b.	hatr n. links	2850 (2965)	79	25,5	

Eckhardt (147B) wijst op het belang van de conservatieve therapie door middel van buikspieroefeningen en ademgymnastiek. Door die buikspieroefeningen zou er een drukverhoging in de buik ontstaan, waardoor het diafragma boller komt te staan en geen horizontale trek meer kan uitoefenen op het sternum. Deze therapie heeft slechts zin in lichte, beginnende, gevallen.

Als operatie-indicaties worden door de niet-chirurgen voor het pecten excavatus opgegeven (338 en 158): 1. een belangrijke stoornis in de longfunctie; 2. een snelle progressie met belangrijke verplaatsing van het mediastinum en vergroting van het hart, evenals een ontwikkeling van een kyfose; 3. cosmetische redenen; 4. psychologische redenen. Hierbij sluit Eckhardt zich aan. Als operatiemethode beveelt hij de door hem beschreven „stutmethode” aan, en hij hecht geen grote waarde aan de methode van Brown (pag. 35).

De chirurg Becker (79B) 1962, geeft het volgende advies: „Bij zuigelingen en babies nooit opereren; bij kinderen in zeer ernstige gevallen, ook als er geen cardiovasculaire of respiratoire stoornissen zijn, opereren tussen 2½ en 5 jaar, met als indicaties cosmetische en psychologische motieven”. Lichte gevallen wil hij echter niet opereren.

De door hem gevolgde methode is de volgende: Een sternummobilisatie door subperichondrale resectie van het misvormde kraabkeken en sternale osteotomie. De mortaliteit hiervan is te verwaarlozen, en in 90 procent van de gevallen worden goede operatieve resultaten door hem vermeld. De weinige patiënten met cardiovasculaire klachten zijn postoperatief meestal sterk verbeterd.

Waarschijnlijk waren de klachten die deze patiënten hadden als psychogeen op te vatten.

Vele chirurgen hebben een actiever standpunt en opereren graag op jonge leeftijd om pulmonale, cardiale en psychische stoornissen te voorkomen, en zij roemen de operatieve verbetering van de longfunctie en „exercise tolerance”.

Brown (67) 1951, b.v., bepleitte een kleine operatie bij kleuters, nl. losmaking van de verbinding van het corpus sterni met de processus xyfoideus en de verbinding van het onderste sternumdeel met het diafragma. Hij bereikte hiermee goede resultaten (79A).

Martin (338) 1939, zegt, dat een pecten excavatus goed geopereerd kan worden, ook het vaak veel ernstiger laterale type, en beveelt de methode van Ravitch aan, doch vindt voor een pecten excavatus vaak geen operatie nodig. Het pecten carinatus hoeft volgens hem nooit geopereerd te worden.

McKusick (317) 1955, ten slotte, wijst erop, dat een basale diastolische soufflé moet worden beschouwd als een teken dat de aorta is aangetast en als een contra-indicatie voor een operatie van een pecten excavatus. Deze diastolische soufflé dient men echter niet te verwarren met de bij kyfoscoliose soms gehoorde diastolische soufflé boven de pulmonaalstreek. Hij pleit ervoor pas

te opereren na de puberteit, omdat er anders toch nog een mogelijkheid tot excessieve ribgroei blijft bestaan, en hij zegt dat de prognose van de operatie van het pecten excavatus bij het syndroom van Marfan even goed is als die van de pecten vorm die op andere basis ontstaat, en dat ook de genezing even vlot verloopt.

Samenvattend menen wij te mogen zeggen, dat het pecten excavatus op zich zelden aanleiding geeft tot cardiale of pulmonale stoornissen, die een operatie nodig zouden maken. De psychologische redenen lijken ons echter een sterke indicatie te vormen voor een operatie die slechts geringe risico's met zich brengt.

Bij combinatie van een pecten excavatus met een kyfo(scoliose) is er meer kans op ernstige stoornissen, met name fixatie van de thorax, slechte ventilatie en flinke belasting van het rechter hartdeel.

Ten gevolge van de *asthene thoraxvorm* zien wij op de thoraxfoto dikwijls een druppelhart, en op het elektrocardiogram vaak een sterke verticaalstand, en vinden wij de ictus cordis vaak in de zesde en de zevende intercostaalruimte, in plaats van in de vierde en de vijfde intercostaalruimte.

Kyfoscoliose

Deze kan een belangrijke invloed op het hart en de longen hebben. Schaubb (447) geeft hiervan een fraai overzicht, waaraan wij het volgende ontlelen:

De scoliose is verreweg het meest frequent naar rechts. Bij jonge patiënten, en in lichte gevallen, bestaat meestal slechts een dyspnoe, een gevoel van druk op de borst, of zijn er hartkloppingen. Deze symptomen zijn meestal progressief, en tussen het 35e en het 40e jaar ontwikkelt zich vaak een progressieve respiratoire insufficiëntie.

Bij 66 gevallen van kyfoscoliose (geen Marfan) vond Schaubb het volgende (tabel 3):

Tabel 3 Overzicht der bevindingen bij 66 patiënten met een kyfoscoliose

Souffles	Tonen	Bloeddruk	Ritme	Polyglobulie
8x systolische aan de punt	9x luide P2	27x normaal	23x tachycardie	3x
9x systolische aan de basis	8x luide A2	7x kleiner dan 110/70	9x bradycardie onder de 55/minuut	
nooit een diastolische		27x groter dan 140/90		
33x geen enkele hartafwijking		vooral bij ouderen met een, van de kyfoscoliose losstaande, hartafwijking	4x ventriculaire extrasystolen 3x atriumfibrilleren 1x atriumfladderen	

Soms bestonden er afknikkingen en een stenosering van de aorta, door de gedraaide wervelkolom, met beschadiging van het linker hartdeel en een verhoging van de bloeddruk, respectievelijk een polsverschil tussen links en rechts. Vaak leden de patiënten aan bronchitis of pneumonie, en ook nogal eens aan tuberculose. Bij 44 patiënten deed hij een elektrocardiografisch onderzoek met de volgende resultaten (tabel 4):

Tabel 4 Overzicht van de elektrocardiografische bevindingen bij 44 patiënten met een kyfoscoliose

Afwijking	Aantal patiënten
Afwijking van de elektrische as naar rechts	18
Geen afwijking van de elektrische as	7
Afwijking van de elektrische as naar links	20
(voornamelijk weer bij ouderen met een cardiovasculair lijden los van de kyfoscoliose)	
Rechtshypertrofie	4
Rechtsbelasting	8
Rechter bundeltakblok	7
P. pulmonale	10
Partieel atroventriculair blok	2

Bij de, het meest frequent voorkomende, scoliose naar rechts, bleek het hart zestien maal in toto naar links verplaatst en schijnbaar vergroot met een mitraalconfiguratie (harttaille opgevuld of uitpuilend), en drie maal vond Schaubb hierbij een sterk prominerende conus pulmonalis.

Bij draaien van de patiënt naar rechts, zodat de wervelkolom weer mediaan komt, blijkt het hart dan toch normaal van grootte en configuratie, tenzij er al een rechtshypertrofie is.

Bij de kyfoscoliose naar links stond het hart in acht gevallen in de mediaanlijn, in drie gevallen was er een pseudo-aortavorm en een schijnbare verbreding van het bovenste mediastinum door de vergroting van de afstand van de aorta tot de wervelkolom.

Als vooral de kyfose sterk was, leek het hart in voor-achterwaartse richting klein en mediaan gelegen, en in zijdelingse richting groot en lang.

De thoracale ademexcursies zijn gering en vaak is er een bronchitis. Bij een verlaging van de alveolaire zuurstofspanning en een verhoging van de alveolaire koolzuurspanning ontstaat er een contractie der long-arteriolae, waardoor de druk in de kleine circulatie toeneemt. Aanvankelijk is deze pulmonale hypertensie reflectoïr, later gefixeerd.

Het ontstaan van een hypertrofie van de rechter ventrikel is volgens Schaubb voornamelijk afhankelijk van de alveolaire hypoventilatie, die hij in zestien zware gevallen ook met longfunctie-onderzoek kon aantonen. Bij de obducties

werd in 50–70 procent der gevallen een rechtshypertrofie gevonden. Hij geeft aan, dat bij flinke kyfosciole meestal tussen de 30 en de 50 jaar de dood optreedt door rechtsdecompensatie. Therapie is alleen mogelijk als men de patiënt op zeer jonge leeftijd orthopaedisch kan behandelen. Er is nog geen chirurgische therapie op volwassen leeftijd voor de kyfosciole mogelijk.

VIII. VERANDERINGEN IN DE ANDERE ARTERIËN

Dezelfde microscopische afwijkingen als in de aortawand worden soms gevonden in de andere arteriën, en ook hier kan het ontstaan van een aneurysma het gevolg zijn. Wij komen hierop terug bij ons overzicht van de geobserveerde gevallen (pag. 60 e.v.).

IX. VERANDERINGEN IN DE VENAE

Varices aan de beenvenen zijn bij het syndroom van Marfan zeer frequent, en ook haemorrhoiden worden vrij vaak aangetroffen. Een verklaring voor het ontstaan ervan wordt meestal gezocht in de zwakte van de omringende steunweefsels. Over de pathologische anatomie van de venen zelf is uiterst weinig bekend bij het syndroom van Marfan.

Diagnostiek der cardiovasculaire afwijkingen

De juiste interpretatie van de anamnestiche en fysisch-diagnostische gegevens, het elektrocardiogram en de roentgenologische gegevens bij het syndroom van Marfan is vaak niet eenvoudig, daar men met zovele factoren rekening dient te houden, o.a. de lange smalle thoraxvorm, de kyfosciole, de sternummisvormingen en de eigenlijke cardiovasculaire afwijkingen.

Vaak wordt b.v. gedacht, dat de patiënt een mitraalstenose heeft, vanwege de gevonden soufflé en de vergroting van het hart, doch bij de obductie bleken de mitraalkleppen dan meestal normaal of slechts licht veranderd zonder stenosevorming, maar had een duidelijke dilatatie van de aortaring hier aanleiding gegeven tot een Austin-Flint geruis aan de punt. Een mitraalstenose werd in de geobserveerde gevallen ook slechts zeer zelden beschreven (485). Ook een uitzetting van de arteria pulmonalis kan een verplaatsing van de aorta ascendens geven, met een Austin-Flint geruis (268).

De systolische souffles aan de punt, of links van het sternum, worden veel te frequent geïnterpreteerd als zijnde het gevolg van cardiovasculaire afwijkingen. Ook de fout van het verwisselen van een vergroting van het hart met een verplaatsing ervan wordt frequent gemaakt.

Het belangrijkste is dat men met de meeste nauwkeurigheid zoekt naar symptomen van een aorta-insufficiëntie, die immers meestal het begin vormt van de, voor het syndroom van Marfan meest typische, cardiovasculaire afwijkingen. In beginnende gevallen heeft de tweede aortatoon vaak een tamboerklank. Vaak vindt men een systolische soufflé in de derde intercostaalruimte links (60). McKusick wijst erop, dat er vaak een vroeg-systolische klik gehoord wordt boven de aorta en de hartpunt, ten gevolge van een verwijding van de aorta ascendens. Een extracardiale klik is echter ook frequent, als gevolg van de thoraxmisvorming (364F). Roentgenologisch, lette men op een verwijding van de aorta, ook in de schuine standen, en met name van de aorta descendens, die links in de hartschaduw doorschemert en hierin snel kan opschuiven naar links. Aan de rechter ondergrens van het hart (rechter atrium) kan men soms een vergrote amplitudo, of vermeerderde pulsaties, zien; het arteria pulmonalis segment aan de linker zijde van het hart vertoont soms sterk vermeerderde pulsaties, ondanks de verminderde vaattekening in het longbeeld (201 en 317), en kan uitpuilen bij verwijding van het eerste deel van de aorta (317).

De diagnose van een aneurysma van een der sinus Valsalvae in het begin van de aorta is meestal zeer moeilijk door hun intracardiale ligging (fig. 4, pag. 10). Met gewoon roentgenologisch onderzoek is zo'n aneurysma vrijwel nooit met zekerheid vast te stellen. Er kunnen flinke aneurysmata van de sinus Valsalvae zijn, zonder veranderingen aan de hartvorm in voor-achterwaartse en schuine richtingen (473). Lekieffre (314C) wijst erop, dat men moet zoeken naar sterke pulsaties in het gebied van het rechter atrium aan de onderste rechter hartgrens.

Oesofagus contrastvulling en kymografie brengen ons in deze gevallen ook niet voldoende verder. De veneuze angiocardiografie geeft juist van de linker ventrikel en het begin van de aorta vaak onvoldoend scherpe beelden (129). Bij angiocardiografie is een aneurysma van de sinus Valsalvae het best te zien in de eerste schuine stand (links voor), waarbij de rechter sinus juist vóór ligt, achter het sternum (fig. 11).

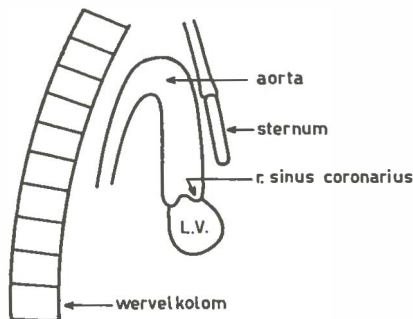


Fig. 11 Roentgenbeeld der sinus Valsalvae in de eerste schuine stand.

Retrograde aortografie met een catheter, die via de arteria brachialis of femoralis retrograad teruggeschoven wordt naar de aortakleppen, kan ons echter veel verder brengen en de juiste diagnose geven.

De retrograde aortografie is echter iets riskanter dan de angiocardiografie (98). Zij is ook van belang voor de diagnose van het aneurysma dissecans. Als het dissectiekanaal zich vult met contrast, is de diagnose met zekerheid te stellen, doch als zulks niet gebeurt, sluit dit een dissectie niet uit, daar het kanaal gevuld kan zijn met een stolsel.

Een aneurysma van één van de sinus Valsalvae kan een beeld van pulmonaalstenose doen ontstaan.

Daar bij het syndroom van Marfan in 30–60 procent der gevallen cardiovasculaire afwijkingen bestaan, en deze meestal de doodsoorzaak vormen, is een vroegtijdige herkenning ervan, juist met het oog op de moderne operatieve mogelijkheden, van het grootste belang. Hierbij is de retrograde aortografie vaak onmisbaar (129). Ook Tuna (505) beklemtoont dat, als men bij een patiënt met het syndroom van Marfan een aorta-insufficiëntie vermoedt, doordat er een diastolische soufflé bestaat boven de aorta, en men bij doorlichting versterkte pulsaties vindt juist boven het rechter atrium en/of van de aorta ascendens, terwijl op de thoraxfoto en bij doorlichting geen vergroting van het hart of de aorta te vinden is, een retrograde aortografie verricht moet worden om het begin van de aorta en de sinus Valsalvae te kunnen beoordelen.

Differentiaaldiagnose der cardiovasculaire afwijkingen

Bij iedere aorta-insufficiëntie moet men volgens Sinclair (461) zoeken naar het bestaan van een syndroom van Marfan.

Een *aneurysma van de aorta* bij het syndroom van Marfan moet men differentiëren van:

1. een aortitis luetica, waarbij, anders dan bij het syndroom van Marfan, een verkalking op kan treden (542);
2. atherosclerose of arteriosclerose van de aorta met elongatie en verwijding hiervan;
3. een mycotisch aneurysma;
4. een traumatisch aneurysma;
5. een aneurysma dissecans op andere basis (98).

Ad. 1. Het luetisch aneurysma wordt steeds minder frequent, is meestal fusiform, gelegen in de aorta ascendens of in de aortaboog, en gaat vaak gepaard met een dilatatie van de aortaring en aorta-insufficiëntie. Zelden is het sacculair.

Ad. 2. Athero- of arteriosclerose is momenteel wel de meest frequente oorzaak van een aneurysma aortae. Het aneurysma bij deze vorm kan zowel fusi-

form als sacculair zijn en zit voornamelijk in de aorta descendens, distaal van de oorsprong van de linker arteria subclavia.

Ad. 3. Het mycotisch aneurysma is meestal secundair aan een operatie voor een coarctatio of een open ductus Botalli.

Ad. 4. Het traumatisch aneurysma vormt een steeds frequenter wordende oorzaak. Dit aneurysma zetelt vooral in de aorta descendens, juist distaal van de arteria subclavia sinistra of in de aorta ascendens. Als de adventitia niet scheurt, kan zo'n aneurysma jarenlang onopgemerkt blijven bestaan.

Ad. 5. Dit aneurysma dissecans begint vaak distaal van de arteria subclavia sinistra, en kan zich voortzetten tot in de buik-aorta of retrograad tot aan het hart met doorbraak in het pericard. Het kan ook in de aorta ascendens beginnen.

Een *aneurysma dissecans* moet men differentiëren van een myocard infarct, een acute pancreatitis en een perforatie van de oesofagus of de maag. Meestal is er een verwijde aortaboog op de thoraxfoto, en als men een dubbel contour van de aortaboog ziet is de diagnose zeker (afb. 12).

Een aneurysma van de aorta moet men ook steeds differentiëren van:

1. een post-stenotische verwijding van de aorta ascendens, secundair aan een aortastenose;

2. een pseudo-aneurysma van de aorta, waarvan men twee typen kent, nl.:

A. een geslingerde aorta: arteriosclerose geeft een verlenging, die in de frontale projectie op een aneurysma lijkt, doch zulks kan men uitsluiten door het nemen van een dwarse foto;

B. een knik van de aorta, soms pseudocoarctatio genoemd. Het betreft een knik in de aorta ter hoogte van het ligamentum arteriosum. Ook hier geeft een dwarse foto vaak de oplossing. Als een dwarse thoraxfoto echter niet voldoende is, kan men ook tomogrammen maken, en als deze nog niet voldoende zekerheid geven, komt men er met een angiocardiogram meestal uit.

3. tumoren van de long of het mediastinum.

Een aneurysma van de arteria pulmonalis moet men differentiëren van:

1. een pulmonaalstenose met post-stenotische verwijding;

2. een pulmonale hypertensie;

3. een vergrote pulmonale bloedstroom door een links-rechts shunt of idiopathisch;

4. een idiopathische dilatatie van de arteria pulmonalis, die zeer uitgebreid kan zijn, zodat van een aneurysma gesproken kan worden.

Therapie der cardiovasculaire afwijkingen

Digitalis doet weinig of niets als de aneurysmavorming begint en snel progressief is (335). Een rustige levenswijze kan het ontstaan van een aneurysma

waarschijnlijk vertragen. Conservatief kan men verder tot nu toe niets doen.

De cardiovasculaire chirurgie kent echter gelukkig een zeer snelle ontwikkeling, die in ieder geval momenteel reeds *technische mogelijkheden* biedt voor een chirurgische therapie van de cardiovasculaire afwijkingen bij het syndroom van Marfan.

Hufnagel plaatste bij patiënten met een aorta-insufficiëntie, al of niet gepaard met een aneurysma van de aorta, een prosthethische klep ter hoogte van de arteria subclavia sinistra om het terugstromen van het bloed, althans partieel, te beletten. Hij deed dit bij 24 patiënten met een aorta-insufficiëntie, meestal op reumatische bodem (1954, 239), en kreeg bij zeventien van hen een duidelijke verbetering, terwijl zes patiënten overleden. Men zag echter veel complicaties ontstaan met deze kunstkleppen, o.a. een trombose, een necrose van het spierweefsel en een scheuren van de aortawand ter plaatse van de kunstklep. Bovendien was de gunstige invloed op de circulatie vaak weinig bevredigend. Bij gevallen van een aneurysma van de aorta ascendens zit er nog zoveel bloed in het aneurysma, dat dan ook postoperatief nog terug kan stromen, dat de operatie hier nog minder helpt.

Bij het syndroom van Marfan opereert men bovendien in een aorta waarvan de wand slecht aangelegd is. Bij vijf patiënten met het syndroom van Marfan bij wie deze operaties werden toegepast (drie maal voor een aneurysma dissekans, een maal voor een aneurysma fusiforme en een maal voor een aorta-insufficiëntie) stierven er drie postoperatief binnen drie maanden, door een scheur ter plaatse van de kunstklep, door dissectie of door decompensatie (89, 121, 270, 278, 336 en 479) en één na een jaar.

Ook een ligatering van de aortaring, een partiële resectie van het aneurysma, een omhulling van het aneurysma of het leggen van een plooi in de wand ervan, zijn vrijwel verlaten als operatieve methoden (270), al zijn daar incidenteel wel successen mee bereikt (505). Bij twee patiënten met het syndroom van Marfan faalden deze methoden (392 en 505).

Kerwin (266) deed negen maal een operatie voor een aorta-insufficiëntie, waarbij hij een homograft van een aortaklep plaatste juist distaal van de arteria subclavia sinistra (dus op dezelfde plaats als Hufnagel). Drie patiënten stierven, nl. twee door ventrikelfibrilleren en één door een myocardinfarct, doch zes patiënten, waarvan er één reeds zes jaar gecontroleerd is, zijn sterk verbeterd. Hij meent dat deze methode minder ingrijpend is dan – en momenteel ook nog te verkiezen valt boven – de excisie van een aneurysma of de vervanging van een aortaklep.

De operatieve methode, die echter steeds meer de voorkeur gaat krijgen, is een totale excisie van het aneurysma met plaatsing van een graft en vervanging van de aortakleppen door kunstkleppen (98). Deze operaties werden mogelijk

gemaakt dank zij de moderne middelen: pompoxygenerator, extracorporale circulatie, cardiopulmonaire bypass, onderkoeling algemeen en plaatselijk en de hartlongmachine.

Deze operaties vereisen namelijk een langdurige afklemming van de aorta met alle nadelen van dien voor de renale circulatie en het ruggemerg en een zware belasting van de linker ventrikel. Deze moeilijkheden zijn te omzeilen met een hartlongmachine.

Hufnagel (1961) pleit voor een vroege operatieve behandeling van de aorta-insufficiëntie als de linker ventrikel nog goed is. Hij is voorstander van een individuele operatie, aangepast aan de gevonden toestand, b.v. één aortaklep vervangen, alle aortakleppen vervangen of fenestraties dichtten. Hij opereert nu volgens deze methode ook een aneurysma dissecans en aneurysmata der sinus Valsalvae. In de jaren 1959–1961 opereerde hij 100 patiënten met aortapathologie met plaatselijke onderkoeling, en in 98 gevallen herstelde de circulatie zich direct, in de overige twee gevallen later nog. Bij patiënten die reeds een decompensatio cordis hadden was zijn operatiemortaliteit 20 procent (240).

London (309) en Dillard (1962) vermelden succesvolle operaties aan de aorta bij patiënten met het syndroom van Marfan.

Shaw (490) 1962 en Connolly (98) geven het volgende overzicht:

„Een *aneurysma der sinus Valsalvae* is nu met succes te opereren, met behulp van de pompoxygenator. Succesvolle operaties bij patiënten zonder het syndroom van Marfan werden o.a. vermeld door Oram en East; Brown; Heath en Whitaker; Bahnson en Nelson; Edwards en Burchell; Morrow, Baker, Hanson en Mattingly. Volgens Steinberg, en ook volgens Bahnson en Nelson, is de kans op complicaties bij het syndroom van Marfan echter veel groter (129). Ook een geperforeerd aneurysma der sinus Valsalvae is een enkele maal met succes geopereerd, doch vóór perforatie biedt de operatie veel meer kansen (487).

Bloor (78) vermeldt in een overzicht in 1962 23 gevallen van operatie van een geperforeerd aneurysma van de sinus Valsalvae sinds 1955. Veertien patiënten overleefden de operatie, en de negen overledenen werden allen vóór 1958 geopereerd. Bloor vermeldt het syndroom van Marfan niet.

Sakakibara (487) geeft, voor wat de aneurysmata der sinus Valsalvae betreft, nog de volgende adviezen: „Een aneurysma van de typen I en II moet geresecteerd worden met behulp van de hartlongmachine. Hij deed dit één maal met succes. Het type I VSD is vrijwel niet operabel. De typen III A en IV kunnen gesloten worden met behulp van de hartlongmachine. Het type III V kan men ook dichtnaaien door toepassing van een extra-corporale circulatie”.

Een *diffuus aneurysma van de aorta ascendens* kan volgens Shaw geopereerd wor-

den volgens de methode der volledige cardiopulmonaire „bypass” en een pomp-oxygenator, doch de mortaliteit bedraagt nog 50 procent of meer.

Bij een geïsoleerd aneurysma van de aorta ascendens is de mortaliteit van de operatie snel dalende.

Als het aneurysma zetelt in de aortaboog of zijn zijtakken, is de operatie thans nog zeer moeilijk en de mortaliteit nog zeer hoog.

Muller (361A) beveelt de volgende methode aan ter operatieve behandeling van een aneurysma fusiforme van de aorta ascendens met aorta-insufficiëntie: excisie van het aneurysma van de aorta ascendens met verwijdering der „non-coronaire” aortaklep en een deel van de aortaring. Hij maakt dus een bicuspidale klep en gebruikt gewezen teflon als prothese. Hij ging er van uit, dat bicuspidale aortakleppen bij het syndroom van Marfan nogal eens voorkomen en dat dan de aorta-insufficiëntie meestal geringer is. Als er een bicuspidale aortaklep blijkt te bestaan, kan men volstaan met een resectie van het aneurysma en een vernauwing van de aortaring.

Muller opereerde met behulp van een pomp-oxygenator en een cardiopulmonaire „bypass” met perfusie der coronairarteriën. Hij verrichtte deze operatie drie maal met succes bij patiënten met het syndroom van Marfan, een aneurysma van de aorta ascendens en aorta-insufficiëntie. Helaas vermeldt hij niet duidelijk zijn controletijd, die echter waarschijnlijk een jaar bedroeg. Ten aanzien van het syndroom van Marfan, zegt hij nog dat het een geluk is, dat de microscopische afwijkingen zich meestal beperken tot de aorta ascendens.

Wat het *aneurysma dissecans* betreft, hiervan zegt Shaw, dat ook hier een verwijdering van het gehele gebied der dissectie en van zijn oorsprongsplaats, en hierna een hechting end-to-end of plaatsing van een „graft”, ideaal zouden zijn, maar die zijn meestal niet mogelijk, en er is nu een chirurgische methode ontwikkeld om een „re-entry” van het dissectiekanaal te maken (77). Als men vermoedt, dat er reeds spontaan een re-entry is opgetreden, dan wordt een operatie afgeraden. De mortaliteit van deze operaties ligt volgens hem nog te hoog.

Bahnsen (25) vermeldt vier gevallen met een aneurysma dissecans, die hij opereert met een resectie van het aneurysma en een graft, en wel bij alle patiënten met succes. Geen van de vier patiënten had een duidelijk syndroom van Marfan, doch alle vier hadden een medianecrosis van Erdheim. Hij zag wel vrij veel complicaties, als longembolieën en nabloedingen.

Een *aneurysma van de aorta abdominalis* heeft volgens Shaw met de methode van resectie en graft een vijfjaars overlevingspercentage van 62 procent inclusief de operatiemortaliteit, tegenover 10 procent bij onbehandelden en 80 procent bij patiënten van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht zonder een aneurysma. De mortaliteit van een resectie van een geruptureerd aneurysma van

de aorta abdominalis, dat redelijkerwijs voor operatie in aanmerking komt, is volgens hem vijftien procent.

Wat het syndroom van Marfan betreft: operaties met de Hufnagelkleppen werden dus zonder resultaat verricht bij de patiënten van Castleman (89, aorta-insufficiëntie), Killip (270, aneurysma aortae ascendens), Dimond (121, aneurysma dissecans aortae ascendens) en met één jaar succes bij de patiënt van Steinberg (479, aorta-insufficiëntie en aneurysma van de aorta ascendens en van de sinus Valsalvae), en met vier maanden succes bij een patiënt van Marlier (336, aneurysma dissecans aortae ascendens). Een excisie werd zonder succes verricht bij een patiënt van van Buchem (68, aneurysma dissecans van de aorta abdominalis), Hurley (245, aneurysma dissecans van de gehele aorta), McKusick (317, aneurysma dissecans aortae ascendens), Fay (151, aneurysma fusiforme aortae ascendens), Hardin (221, aneurysma aortae abdominalis) en Breton (60, aneurysma aortae abdominalis), en met succes bij de patiënten van Baker (26, aneurysma aortae ascendens), Tuna (505, aneurysma dissecans aortae ascendens), Blanchard (79G, aneurysma aortae ascendens), de drie reeds vermelde patiënten van Muller (361), die van Tuna (505, aneurysma dissecans aortae ascendens), die van Davis (112, thoraco-abdominaal aneurysma), Dubost (niet gepubliceerd, aneurysma aortae abdominalis) en van der Heide (228, aneurysma aortae abdominalis).

Bij de patiënt van Pappas (392, aneurysma fusiforme aortae ascendens) werd tevergeefs een vernauwing van de aortaring verricht. Spencer (490) hechtte met succes de randen van het dissectiekanaal aan elkaar en zette de losgescheurde aortaklep weer op haar plaats. Frieden (185C) bracht ook een losgescheurde aortaklep weer op haar plaats, doch zijn patiënt is later toch overleden. Daar de kleppen van kunstmateriaal op de duur vaak slecht gaan werken, gebruikt men de laatste tijd lichaams-eigen materiaal, als de fascia lata (490E).

Hoofdstuk IV

MICROSCOPISCHE CARDIOVASCULAIRE AFWIJKINGEN EN OVERZICHT DER OBDUCTIES UIT DE LITERATUUR

De meest opvallende en constante afwijkingen zijn bij het syndroom van Marfan tot nu toe gevonden in de aorta en andere arteriën, en in het hart. Deze afwijkingen zullen wij nu achtereenvolgens bespreken.

AORTA

Er bestaat enig verschil van mening over de vraag of de bij het syndroom van Marfan gevonden afwijkingen in de aorta identiek zijn aan de medianecrosis idiopathica cystica aortae, als werd beschreven in de aorta ascendens door Erdheim (139 en 140) en ook door Gsell (210), of aan de door Gore (203) beschreven afwijkingen in de aortamedia. Van deze beelden volgt dus eerst een beschrijving.

I. Medianecrosis idiopathica cystica aortae van Erdheim

Macroscopie

Normaal ziet men de gele media door de transparante intima schemeren. De intima blijft bij de medianecrosis idiopathica cystica transparant, doch men ziet, er doorschemerend, haardvormig de mediakleur van geel naar geelgrijs-grauw veranderen en de media dunner worden. Deze veranderingen nemen toe naarmate men het aneurysma nadert.

Microscopie

Normaliter heeft men concentrische, parallel aan de wand lopende, elastische lamellen, en daartussen lopen, voornamelijk circulair, dunne elastische vezels, terwijl men midden tussen die elastische lamellen ook circulair verlopende spiervezels vindt, welke dienen als spanners voor de aangehechte elastische lamellen en die voorkómen dat deze overrekt worden.

Erdheim onderscheidt twee pathologische processen, waarvan de samenhang niet geheel duidelijk is, namelijk:

- A. de necrosis;
- B. de mucoïde ontarding.

Erdheims beschrijvingen betreffen een man van 76 jaar en een jonge patiënt. De beschrijving van de *medianecrosis* betreft de jonge patiënt, die van de mucoïde degeneratie de oude. Beiden hadden een gebarsten aneurysma van de aorta ascendens, en de beschreven afwijkingen beperkten zich hiertoe.

Medianecrosis

Bij het begin van het proces ziet men, voornamelijk in de buitenste media-laag, een haardgewijs verdwijnen van de kernen der spierweefsels en, volgens Gsell, ook van de bindweefselkernen. De haarden liggen in de lengterichting; de elastische lamellen komen door opruiming van het necrotische weefsel dicht bijeen en krijgen soms een gestrekt verloop. Het elastische weefsel is dan nog intact en sterk kleurend. De necrosehaarden zijn in de hämalaun-eosin kleuring homogeen donkerrood. Men vindt geen ontstekingsinfiltraten.

Later gaan ook de elastische vezels breken en deels verdwijnen, wederom haardgewijs. Deze haarden kan men dan in de Weigerts kleuring zien door een verminderde kleurbaarheid der elastische vezels, en nog later, als ook de collage-
ne vezels verdwijnen, ook in de haematoxylin-eosine kleuring, als haarden die zich lichter kleuren dan de omgeving.

De necrotische gebieden worden ook vervangen door een nieuwe media, zoals dit bij de mucoïde ontaarding beschreven zal worden, en de necrosehaarden verdwijnen op de duur geheel. Men vindt als eindtoestand nog stukjes oude, elastische lamellen in nieuw mediaweefsel liggen. Dit nieuwe mediaweefsel heeft geen vasa vasorum.

In de binnenste media-laag treedt vrijwel geen necrose op, doch overweegt de mucoïde ontaarding. De necrose vindt men vooral in het centrum van het aneurysma, en de mucoïde ontaarding meer perifeer.

Mucoïde ontaarding

Deze begint tussen twee elastische lamellen, die wat uiteengedrukt worden door een vermeerdering van het mucoïd. De aanvankelijk nog aanwezige spiervezels gaan te gronde, evenals het fijne elastische bindweefsel tussen de lamellen, zodat de ruimte tussen de lamellen nu opgevuld is door mucoïd en collage-
ne vezels. Als enige tussenruimten, die naast elkaar liggen, zo veranderd zijn, verdwijnen ook de scheidende elastische lamellen (met Weigerts kleuring worden ze van blauw-zwart tot kleurloos) en verenigen zich kleinere mucoïde haarden tot grotere zonder duidelijke eigen wand (dus zijn het geen echte cysten), waaruit nu ook de collage-
ne vezels verdwijnen.

Het verschil tussen de medianecrosis en de mucoïde ontaarding lijkt ons persoonlijk niet erg duidelijk!

Er vormt zich nu bij beide processen, als een poging tot herstel, een nieuw mediastukje, dat de drie normale bestanddelen (collageen bindweefsel, elastisch bindweefsel en spiervezels) bevat, doch geen echte elastische lamellen meer heeft. De rangschikking van de vezels ervan wijkt ook geheel af van die van de oude media. De spierelementen overwegen nu, liggen vaak compact samengedrongen en hangen netvormig samen.

Het vermogen van de nieuwe media om zich samen te trekken, en haar stevigheid, berusten nu vrijwel alleen op de spiercellen, die meestal normaal van grootte zijn, doch soms wat hypertrofisch. Het collageen weefsel van de nieuwe media is veel spaarzamer dan normaal en niet geordend. Ook de elastische vezeltjes zijn dun en niet geordend, doch kleuren zich goed met Weigert. Vasa vasorum ontbreken vrijwel geheel in de nieuwe media.

De mucoïde onttaarding tast ook de grijze, nieuwe media min of meer aan, doch er heeft geen kernuitval of necrose meer plaats in de spiercellen ervan. De mucoïde cysten lopen parallel aan de wand, vallen vooral op in het middelste en het buitenste derde deel van de media en zijn onregelmatig begrensd. In de binnenste media laag zijn zij kleiner en talrijker, en de elastische vezels lopen aanvankelijk nog mooi parallel, doch worden later geleidelijk verdund.

Ook in de nieuwe media worden veel pseudo-cysten gevonden. De elastische lamellen van de oude media eindigen scherp aan de rand van een pseudo-cyste.

De mate van vervanging van oude door nieuwe media kan uiteenlopen van een volledige vervanging tot een vervanging van een klein stukje tussen de elastische lamellen in. Meestal begint de vervanging al buiten het aneurysma, en wel in de buitenste laag van de media. Dichter naar het aneurysma toe worden dan ook achtereenvolgens de middelste en de binnenste laag vervangen, en midden in het aneurysma is de media meestal volledig vernieuwd, en de aortawand is daar dus heel dun. De resterende elastische lamellen in de stukjes oude media zijn dicht opeen gedrongen en dus met Weigert donkerder dan normaal gekleurd.

De scheur in de aorta treedt in de nieuwe media op zonder voorafgaande necrose.

De adventitia wordt volgens Erdheim (de beschrijving betreft de 76-jarige patiënt) meestal dubbel zo dik als normaal, met verdichting en verdikking van de bindweefselbundels en verarming aan cellen. Dit alles kan men zien als een noodmaatregel ter versteviging van de vaatwand. De verdichting treedt vooral op in de binnenste adventitialagen. Vaak is er een hyaline degeneratie.

De vervloeiing of necrose heeft niet speciaal perivascuair plaats, hetgeen pleit tegen een haematogene genese. Op de plaatsen der medianecrose zijn de vasa vasorum meestal niet meer te vinden, en slechts uiterst zelden vond Erdheim plaatsen waar ze vermeerderd of verwijd zijn.

De intima is soms pathologisch verdikt, echter nooit sterk. Soms is er een versmelting van beide intimalagen tot één laag, die zeer rijk is aan elastisch weefsel en onderbrekingen kan vertonen. Soms ontstaan er ook gaten in de buitenste fibro-elastische laag, zodat het nieuwe mediaweefsel direct tegen de binnenste intimalaag komt te liggen. De binnenste intimalaag, uit enige elastische lamellen bestaande, verdikt zich weinig. De buitenste, die normaal al dikker is en bestaat uit fijne elastische vezels, verdikt zich sterker, doch ondanks de intima- en adventitiaverdikking wordt de totale dikte van de aortawand kleiner.

II. De medianecrosis idiopathica cystica van Gsell

Gsell (210) onderzocht zeven patiënten met een gebarsten aneurysma van de aorta ascendens, en schrijft: „Er is hierin eerst een necrose van spier- en collage vezels en vervolgens een degeneratie der elastische lamellen”. In de gaten, door dit gehele proces ontstaan, krijgen we dan een ophoping van een mucoïde substantie (fijnkorrelig, met spaarzame spoelvormige cellen en hier en daar nog resten van vezels), en vervolgens ontwikkelt zich een nieuwe media met ook nieuwe vaatjes”.

Gsell vond geen duidelijke veranderingen aan de vasa vasorum, noch een vermindering van hun aantal.

Hij ziet de ophoping van het mucoïd dus als secundair en beschouwt het als een afvalproduct van de oude media, terwijl Erdheim in het mucoïd de oorzaak ziet van de degeneratie der elastische lamellen. Ook Cellina (104A) ziet de inhoud der cysten als een afvalproduct.

Ons lijkt dit gehele proces van de vorming van „een nieuwe media”, en vooral van nieuwe spiervezels, in de aortawand zeer aanvechtbaar.

III. De mediadegeneratie volgens Gore

Gore (203) onderscheidt, evenals Sinha (463), twee typen mediadegeneraties, namelijk:

1. *Het musculaire type*. Dit komt voornamelijk voor boven de 50 jaar en is gekarakteriseerd door een vacuolisatie en een focaal verlies van spiercellen, waarbij secundair een verdunning der elastische vezels, een breken of een condensatie van deze ten gevolge van een samendrukking door het mucoïd optreedt. Soms vindt men een compensatoire hypertrofie der spiervezels.

2. *Het elastische type*. Dit komt voornamelijk voor onder de 40 jaar. Het meest opvallend is hierbij het focaal breken van de elastische lamellen, met

secundair een stoornis in de rangschikking, en een retractie van de spiervezels. De reticuline vezels gaan hier ook te gronde.

Bij beide typen kan basofiel mucineus materiaal optreden en zich ophopen tot pseudo-cysten, die het normale weefsel opzij dringen. Volgens Gore lijkt dit chromatofiele weefsel met stervormige cellen en een fijn fibrillair netwerk op myxomateus weefsel, en is het een afbraakprodukt en niet de oorzaak van de degeneratie. Hiervoor vindt hij pleiten, dat men een elastische degeneratie kan vinden zonder mucoïd-ophoping, doch het omgekeerde niet.

Hurley (245), daarentegen vond geen cellen of fibrillen in deze ophopingen van mucoïd, en beschouwt ze dus gewoon als ophopingen van intercellulaire grondsubstantie, die hij primair acht, omdat hij ze steeds vindt en de veranderingen aan de elastische lamellen niet altijd. Hij wijst erop, dat men door slecht fixeren de vorming krijgt van een soort cysten met grondsubstantie, welke ten onrechte door vele auteurs vergeleken zijn met de cysten van Erdheim.

Dunwandige wijd-open vaten dringen het necrotisch materiaal binnen. Gore (203) zag in 85 gevallen een aneurysma dissecans bij militairen, vrijwel nooit een vernauwing der vasa vasorum. Deze bleken juist wijd en dun. 38 procent van deze patiënten was jonger dan 40 jaar; dus 32 gevallen, die als volgt verdeeld waren (tabel 5):

Tabel 5 Overzicht van 32 patiënten met een aneurysma aortae onder de 40 jaar

Groep	Elastische degeneratie	Musculaire degeneratie	Beide	Onbekend
I: Onder de 20 jaar	1			
II: Van 20 tot 29 jaar	13	2	2	1
III: Van 30 tot 39 jaar	2	3	4	4
Totaal	16	5	6	5
Percentage	50	15,5	19	15,5

Van die 32 was er slechts één geval van sclerose der adventitiavaten. Slechts in drie gevallen was er een hypertensie, en bij vijf patiënten bestond een aorta-sclerose. De mediavascularisatie was bij de zestien patiënten met een elastische degeneratie ++, bij de vijf patiënten met een musculaire degeneratie ++ tot +, en bij de zes patiënten uit de gemengde groep ++. 77 procent der scheuren zat in de aorta ascendens, 50 procent ervan was longitudinaal (op oudere leeftijd zijn de scheuren volgens hem meestal dwars) en in twee gevallen was er geen intimascheur.

Opvallend is, dat Gore bij 21 van deze 32 patiënten congenitale afwijkingen vond, gelijkmatig verdeeld over alle groepen. Hij geeft hier geen verklaring voor. Deze congenitale afwijkingen waren de volgende (tabel 6):

*Tabel 6 Congenitale afwijkingen bij 32 patiënten
onder de 40 jaar met een aneurysma aortae*

Syndroom van Marfan	3x
Coarctatio	4x
Bicuspidale aortakleppen . . .	1x
Open foramen ovale	2x
Open ductus Botalli	1x
Ontbreken van R. art. coronarius .	1x
Aberrante nierarterie	1x
Polycystische nieren	1x
Meckel's divertikel	1x
Accessoire milt	1x

MICROSCOPISCHE AFWIJINGEN IN DE AORTA BIJ HET SYNDROOM VAN MARFAN

Het bestuderen van de microscopische verslagen van de, in ons overzicht uit de wereldliteratuur (pag. 60 e.v.) vervatte, obducties, werd bemoeilijkt doordat verscheidene auteurs het microscopisch beeld niet uitvoerig beschrijven, doch volstaan met de samenvattende uitspraak „dat er een typische medianecrosis idiopathica cystica van Erdheim bestond”, zonder hierbij te vermelden of de mucoïde ontarding, dan wel de echte spierweefselnecrose in hun gevallen overwoog, of zelfs alleen bestond.

Als men alleen de resterende verslagen beziet tegen de achtergrond van het beeld van de idiopathische medianecrosis van Erdheim, dan valt op dat men slechts in zeer weinig gevallen een spiervezelnecrose heeft beschreven, zoals Erdheim en Gsell deden. Wij vonden deze o.a. bij Fabre en Novel (378). De grote meerderheid van de gevallen toonde in mindere of meerdere mate:

I. Een afneming van het aantal, rarefactie (= verdunning) en disruptie van de elastische lamellen, en verlies van hun regelmatige rangschikking, of alleen een verdunning en een lichte fragmentatie ervan.

II. Meestal ophoping in pseudo-cysten van bleek, fijn fibrillair, basofiel, zich met toluidine-blauw metachromatisch kleurend, materiaal, vooral ter plaatse van grove veranderingen aan de spier- en elastische vezels, of een diffuse vermeerdering van de grondsubstantie tussen de elastische lamellen. Het zich met toluidine-blauw metachromatisch kleuren is typisch voor de zwavelhoudende, zure mucopolysacchariden (chondroïtine-sulfaten). Wij komen hierop terug in het hoofdstuk Bindweefselstofwisseling.

III. Desorganisatie of afneming in aantal der spiervezels en zelden een degeneratie hiervan.

Deze gevonden afwijkingen hebben dus wel een oppervlakkige gelijkenis met de mucoïde degeneratie van Erdheim. Echter komt er in ongeveer de helft van

deze gevallen, vooral ter plaatse van ernstige veranderingen in het elastische bindweefsel, nog iets bij, wat *niet* beschreven werd door Erdheim of Gsell, nl. een flinke hypertrofie en hyperplasie der spiervezels, die ongeordende massa's vormen, *en ook* wijde capillairen en vasa vasorum, die de media vanuit de adventitia binnendringen. Bovendien gaan ook de reticulinevezels te gronde (203, 316 en 470).

Een verdwijnen van de vasa vasorum, als beschreven door Erdheim, wordt bij patiënten met het syndroom van Marfan vrijwel nooit vermeld, evenmin als een vernauwing van die vaten. Alleen Lindeboom (300) vermeldt dit.

Ook de vervanging van alle mediabestanddelen door een nieuwe media wordt vrijwel nooit vermeld en het collageen wordt niet als ten onder gegaan, doch als niet veranderd of als toegenomen beschreven (317, 340, 364F, 516 en 542). De wand zou in zijn geheel dikker, doch zwakker worden dan normaal (542).

Een samenhang, als aangegeven door Versé (516), tussen de leeftijd van overlijden en de toeneming van de veranderingen in de media, o.a. in *die* zin, dat het optreden van hypertrofische spiervezels en hypervascularisatie van de media voornamelijk te vinden zouden zijn bij de op latere leeftijd overledenen, konden wij niet vinden.

Wij gingen nog na, of er een samenhang was tussen de duur van de klachten en de beschreven microscopische veranderingen, en vonden inderdaad bij toenemende duur de reeks: necrose van de spiercellen, mucoïde degeneratie, elastische degeneratie met spierhypertrofie en wijde vaten (ook aangegeven door McKusick), doch wij vonden niet het door hem vermelde frequentere voorkomen van de elastische degeneratie bij het aneurysma fusiforme dan bij het aneurysma dissecans.

Bolande (79L) gelooft niet, dat er een samenhang is tussen de leeftijd van de patiënt of de duur van zijn ziekte en de ernst der pathologisch-anatomische veranderingen in de aorta media. Het aantal onderzoeken van operatiepreparaten is nog te gering om ons ten deze nadere gegevens te verschaffen (26 en 505).

Hurley (245) vond bij een patiënt met een aneurysma dissecans van de aorta ascendens in het operatiepreparaat in de buurt van het aneurysma slechts een lichte toeneming van de grondsubstantie en enige verdunning der elastische vezels, en bij de direct na deze bevinding verrichte obductie op dezelfde plaats een flinke disruptie der elastische lamellen en een veel sterkere vermeerdering van de grondsubstantie; derhalve wijst hij op een effect van autolyse en fixatie, dat zeer bedrieglijk kan werken.

Er is dus wel een goede overeenkomst tussen de beschreven afwijkingen van het syndroom van Marfan en de door Sinha en Gore beschreven elastische mediadegeneratie.

Bij het syndroom van Marfan zijn goede beschrijvingen van de veranderingen

in de intima betrekkelijk schaars. Meestal worden een verdikking van de lamina elastica interna en een lichte verdikking van de gehele intima door fibrose beschreven, en soms vindt men ook een breken der elastische lamellen in de intima.

De adventitia is meestal sterker verdikt dan de intima, met fibrose en vaak hyalinisatie. Men vindt er vaak uitgezette vaten in. Soms is er een matige infiltratie met lymfocyten en plasmacellen.

De beschreven microscopische afwijkingen in de aorta bij het syndroom van Marfan treft men voornamelijk aan ter plaatse van het aneurysma, dus meestal in de aorta ascendens. Bij een aneurysma van de aorta ascendens kan men ook in andere delen van de aorta dezelfde afwijkingen vinden, doch in minder uitgesproken vorm.

MICROSCOPISCHE VERANDERINGEN IN DE ARTERIA PULMONALIS EN DE PERIFERE ARTERIËN

De in deze arteriën gevonden microscopische afwijkingen komen overeen met de reeds beschreven afwijkingen in de aorta, doch de ernst ervan is meestal veel geringer. De afwijkingen beperken zich vaak tot een afneming in aantal en verdunning en disruptie der elastische lamellen met bovendien het vóórkomen van een enkele cyste, gevuld met mucoïd materiaal. Het is moeilijk de frequentie te schatten van het vóórkomen van deze afwijkingen in de arteria pulmonalis en de aortatakken, daar in de meeste gevallen het onderzoek hiervan onvolledig is geweest. Volgens Breton (60) zouden deze afwijkingen even frequent voorkomen in de arteria pulmonalis als in de aorta. In de perifere arteriën zijn zij waarschijnlijk veel zeldzamer en beperken zij zich tot de takken van de aorta.

Ter verdieping van het inzicht in deze moeilijke materie laten wij nog enige pathogenetische beschouwingen volgen betreffend de medianecrosis idiopathica cystica van Erdheim en de bij het syndroom van Marfan gevonden afwijkingen.

PATHOGENESE VAN DE MEDIANECROSIS IDIOPATHICA CYSTICA VAN ERDHEIM EN GSELL

Voor de medianecrosis idiopathica cystica worden als mogelijkheden van ontstaan gezien (59, 140, 273, 317 en 463):

I. *Hypoxaemie van de aortawand*. Amromin (6) vond in zeven van de twaalf gevallen van medianecrosis idiopathica cystica, die hij onderzocht, veranderingen in de vasa vasorum in het getroffen gebied, namelijk mediahyperplasie, sterke splitsing van de lamina elastica interna, hyperplasie en zwelling der endotheelcellen. De meeste auteurs vonden echter bij de medianecrosis van Erdheim geen afwijkingen aan de vasa vasorum.

Versé ziet als mogelijke theoretische oorzaken van de ischaemie:

1. obstructie of occlusie der vasa vasorum door arterio- of atherosclerose, o.a. door hypertensie;
2. veranderingen in de contractietoestand van de vasa vasorum;
3. verminderde zuurstofverzadiging van het arteriële bloed;
4. evenals Slichter (450), een congenitale abnormaliteit van de verdeling der vasa vasorum of van de collaterale circulatie in de adventitia of het buitenste één derde deel van de media.

II. *Erdheim* dacht, dat endo- en exogene giften, b.v. bacteriën, uraemie of nicotine, de medianecrose zouden kunnen geven door hyperadrenalinaemie, en ook andere, vooral oudere, auteurs geloven dit. Men dacht aan:

1. acuut of chronisch infect (Wiesel);
2. endogene giften, b.v. adrenaline;
3. exogene giften, b.v. nicotine.

III. *Avitaminosen* (*Gsell, Erdheim, Forno en Eck*).

Voor al de bovengenoemde veronderstellingen zijn naar onze mening geen duidelijke aanwijzingen gevonden.

IV. *Men kan het beeld der Erdheimse medianecrosis vinden (59, 317, 340 en 433) bij:*

1. een aortadissectie bij jonge personen zonder verdere afwijkingen en ook zonder hypertensie, o.a. in de graviditeit of het puerperium;
2. een spierweefseldegeneratie van de aortawand bij oudere normale personen;
3. een sclerose der vasa vasorum bij maligne hypertensie;
4. het experimenteel lathyrisme, waarschijnlijk via afwijkingen die dit geeft in de grondsubstantie;
5. het syndroom van Marfan (volgens sommige auteurs);
6. een aortastenose en poststenotische dilatatie van de aorta ascendens;
7. een aorta-insufficiëntie;
9. een coarctatio met poststenotische dilatatie;
9. de bicuspidale aortakleppen met aorta-insufficiëntie;
10. een gedilateerde arteria pulmonalis bij de open ductus Botalli;
11. een experimentele pulmonaalstenose.

Killip (270) viel het op, dat de medianecrosis dus speciaal optrad bij toestanden met grote drukvariaties. Hij denkt, dat mechanische factoren van groot belang zijn voor het ontstaan ervan.

Een aantal factoren als hypertensie, coarctatio, hypoplasie van de aorta, een vergroting van het slagvolume, en graviditeit of puerperium, bevorderen het ontstaan zeker.

Velen zien in de medianecrosis idiopathica cystica geen *op zichzelf staand* ziektebeeld, doch een anatomisch substraat dat bij verschillende aandoeningen

voor kan komen en verschillende oorzaken kan hebben. Gleditsch (195) gelooft wel aan een ziektebeeld van de Erdheimse idiopathische medianecrosis in engere zin, dat kan leiden tot een aneurysma (dissecans), doch waarvan de diagnose pas gesteld zou kunnen worden na uitsluiting van het syndroom van Marfan, acuut reuma, lues en een endocarditis.

Hij zoekt steun bij Schnitker en Bayer (454), die zeggen dat medianecrosis idiopathica cystica de meest frequente oorzaak is van een aneurysma (dissecans) van de aorta onder de 40 jaar, terwijl toch, zo redeneert hij, volgens de huidige diagnostische criteria zeker niet alle en waarschijnlijk zelfs de minderheid, van deze personen een syndroom van Marfan hebben.

V. *Het beeld van de medianecrosis idiopathica* is na te bootsen met intraveneuze adrenaline-injecties (140 en 210). Bij kleinere doses ziet men een „auflockerung” en een zekere kernarmoede in de middelste mediaalag ontstaan. Bij grotere doses krijgt men het complete beeld, beginnend met de muscularis necrose. Ook met injecties van metalen en histaminechloride is het typische beeld op te wekken in de grote vaten, en ook na verbranding en shock wordt het gezien.

Faria bekeek de aorta bij 71 obducties van patiënten die in shock overleden waren, resp. door een pneumonie, een hartinfarct of een bloeding, en vond steeds een medianecrosis, waarvan de ernst evenredig was aan de ernst van de shock. Ook bij konijnen die hij een collaps bezorgde, zag hij dit.

Schlichter (449) coaguleerde twee cm² van de adventitia van de aorta ascendens in een gebied met veel vaat Anastomosen en verwekte zo het typisch beeld van medianecrosis idiopathica cystica. Na zes tot twaalf uur ontstonden microscopische bloedingen in het buitenste derde deel van de media. Na één tot twee weken was er een duidelijke necrose van de buitenste en de middelste mediaalag met een diffuus verlies van kernen, homogenisatie, strekking en zwelling der elastische vezels, en ook een mucoïde degeneratie, voornamelijk in de binnenste medialagen, met cystevorming. In de tweede week vond nog meer afbraak van elastische vezels plaats en vervanging van de cysten en van het necrotisch weefsel door grijs, jong bindweefsel. Fibreus weefsel groeide uit de adventitia naar binnen en de intima proliferde. Er was een nieuwe bloedvaatvorming van de intima en de adventitia uit. Een cellige infiltratie werd niet gezien.

PATHOGENESE DER MICROSCOPISCHE AFWIJKINGEN BIJ HET SYNDROOM VAN MARFAN

Hoewel de microscopische afwijkingen in de aorta bij het syndroom van Marfan door verscheidene auteurs die een overzicht hiervan geven (147, 201, 203, 317, 340 en 516) steeds vrijwel op dezelfde manier werden beschreven als

wij dit deden, verschilt hun definitie van de gevonden afwijkingen aanzienlijk.

Velen beschouwen het verkregen beeld als identiek aan de cystische medianecrose van Erdheim (Goyette (201), Griffin (209), Leriche, Novell (378), Tobin (501) en Uyeyama (511)); anderen aan die van Gsell (Jouvé (255)).

Sommigen menen dat het beeld identiek is aan de elastische degeneratie, als beschreven door Gore (Baer (23), Gore (204), Harrison en McLeod (361)). Deze auteurs ontkennen fel, dat het beeld identiek is aan de medianecrosis van Erdheim. Zij zeggen o.a. het volgende: „De Erdheimse medianecrosis, die aanleiding geeft tot een aneurysmavorming op middelbare leeftijd, is iets geheel anders dan de afwijkingen bij het syndroom van Marfan. Er is daar nl. primair een laesie van het spierweefsel van de aortawand en een toeneming van het mucoïd, en bij het syndroom van Marfan is de essentiële laesie een breken en een destructie der elastische vezels. Er is bij het syndroom van Marfan ook wel een destructie van spiervezels en een vermeerdering van mucoïd, maar of deze afwijkingen essentieel zijn of slechts een secundair gevolg, is nog de vraag”.

Zij vinden de Erdheimse medianecrose veel meer lijken op de musculaire degeneratie van Gore.

De oorzaak van de gevonden afwijkingen in de aorta bij het syndroom van Marfan wordt door Baer (23) gezocht in een congenitale afwijking van de media. Gore (203) zoekt de fout in het elastisch bindweefsel en zegt: „Het is een degeneratie van de elastische lamellen, met als gevolg dat de spiervezels, die hieraan normaliter hun oorsprong en insertie hebben, samenvallen en een compensatoire hypertrofie en hyperplasie ondergaan”. Sinha (463) veronderstelt dat bij het syndroom van Marfan primair minder elastische vezels aangelegd zijn dan normaal.

De afwijkingen in het elastisch bindweefsel zouden veroorzaakt kunnen zijn door een hypoxaemie ten gevolge van afwijkingen aan de vasa vasorum (16, 227, 443 en 511), waartegen pleit, dat men weinig of geen vernauwingen van de vasa vasorum vindt, en zelfs normaliter een verwijding ervan. McKusick (321) denkt echter aan de mogelijkheid, dat de verwijde vaten die vanuit de adventitia de media binnendringen, een congenitale afwijking zijn en een hypoxaemie zouden kunnen geven door stase. Hij spreekt echter zichzelf tegen als hij elders zegt, dat „deze verwijde vaten pas in latere stadia optreden”.

Ook zou een afwijking in het metabolisme van een stof die veel in het elastisch bindweefsel voorkomt, de oorzaak kunnen zijn van de veranderingen hierin (16 en 431). Dit is echter een hypothese waarvoor tot op heden geen duidelijke grondslagen aanwezig zijn.

Ten slotte zou een afwijking in de grondsubstantie van het bindweefsel de oorzaak kunnen zijn van de veranderingen in de aortawand of in de elastische vezels. Deze afwijkingen in de grondsubstantie zelf zouden kunnen ontstaan

door een afwijking in het endocrine systeem (470). Wij gaan hierop dieper in in het hoofdstuk Aetiologie. McLeod (361) gelooft ook aan een afwijking in de grondsubstantie, doch zegt, dat nog niet duidelijk is welk deel van het bindweefsel hierdoor het meest getroffen wordt.

Breton (60) ziet bij het syndroom van Marfan de collageenafwijkingen in de aorta als primair.

Bolande (79L) vergeleek zes aorta's van Marfan patiënten met die van normalen. Hij meent dat de ophoping van zich met toluidine-blauw metachromatisch kleurend materiaal, dat hij als chondroïtinesulfaat beschouwt, primair is, en dat de veranderingen in de elastische vezels slechts een gevolg van deze ophoping zijn. Bij zijn onderzoek vond hij geen afwijkingen in de ultrastructuur van de elastische, en ook niet van de collagene vezels. De laatste hadden een normale afstand van hun banden.

Breton (60) en ook McKusick (317) zeggen, zeer terecht, dat de afwijkingen in de aorta bij het syndroom van Marfan niet congenitaal zijn (in de zin van bij de geboorte aanwezig, althans aantoonbaar), doch dat er een abiotrofie is, een „inherent weakness”, die bij de geboorte wel latent aanwezig is en vroeg of laat manifest kan worden.

Het latent zijn zal natuurlijk liggen aan de beperktheid onzer middelen om de afwijkingen aan te tonen. In werkelijkheid is het dus theoretisch juist om te spreken van congenitale afwijkingen, doch zolang deze niet bij de geboorte aantoonbaar zijn, is het verwarrend het woord congenitaal te gebruiken, zoals dit, ongemotiveerd, gebeurt voor allerlei andere symptomen van het syndroom van Marfan, o.a. de lensdislocatie.

Hirst (230) zegt, dat er geen aorta-afwijkingen gevonden zijn bij kinderen met Marfan, doch wij vonden beschrijvingen van zulke afwijkingen bij Gillet (193), Weyers (551): negen weken, McKusick (317): acht maanden, Traisman (502): negen maanden, Tung (506): vier jaar, en Bronson (66): $4\frac{1}{2}$ jaar.

Wij troffen zelfs weinig gevallen aan, waarbij de aorta onderzocht was op zeer jonge leeftijd en normaal bleek te zijn (227).

Ook Breton zegt (61), dat de histologische laesies bij het syndroom van Marfan meestal reeds bij de geboorte bestaan. Dethill (117) vond ze reeds bij een zuigeling die overleden was aan een intercurrente infectie. Het lijkt dus wel duidelijk, dat ook op zeer jonge leeftijd deze afwijkingen reeds in de aorta kunnen bestaan.

De pathologische anatomie geeft hier slechts een momentopname, en men zou zich dus kunnen afvragen, uitgaande van de gegevens over het beloop van de medianecrose, verkregen door de experimenten van Schlichter (pag. 55) of de patiënt van Erdheim niet werd getroffen in een stadium van het proces waarin nog geen nieuwe bloedvatenvorming in de adventitia begonnen was, en of tóch

niet het door Schlichter beschreven proces een beeld schept, waaronder de medianecrosis idiopathica cystica van Erdheim en die van Gsell, de musculaire en de elastische degeneratie van Gore en de bij Marfan beschreven microscopische afwijkingen te vatten zouden zijn. Dit lijkt nog mogelijk voor de beelden van Erdheim en Gsell en de musculaire degeneratie van Gore, doch bij het syndroom van Marfan vindt men vrijwel nooit spiervezelnecrose, een vervanging van de media door nieuw bindweefsel of laesies der vasa vasorum.

Reynolds (425) zegt, dat pas als men vele gevallen gezien heeft, en dan ook nog in vroegere stadia, kan worden uitgemaakt of inderdaad een afwijking in de vasa vasorum de oorzaak is van de medianecrose, en of de volle wijde vaten die van de adventitia naar de media lopen, dus pas later als reactie optreden, of dat afwijkingen in de vasa vasorum *niet* de oorzaak van de medianecrose zijn. Wij geloven met McKusick en Gore (230), dat er geen afwijking in de vasa vasorum verantwoordelijk is voor de veranderingen in de aorta bij het syndroom van Marfan. Wij menen veeleer de oorzaak te moeten zoeken in afwijkingen in de bindweefselstofwisseling, waarop wij in het hoofdstuk „Eigen biochemisch onderzoek” dieper ingaan.

MICROSCOPISCHE AFWIJKINGEN AAN HET HART BIJ HET SYNDROOM VAN MARFAN

I. *Afwijkingen aan de kleppen.* Hiervan bestaan twee soorten:

1. de fibreuze verdikking;
2. de fibromyxomateuze verdikking;

van welke de eerstgenoemde de meest frequente is.

1. *Fibreuze verdikking.* Deze treedt vooral op aan de vrije rand van de klep en gaat gepaard met een flinke toeneming van het collageen, cel-armoede en soms hyalinisatie. Vaak is er ook wat oedeem. De elastische vezels zijn normaal, gekronkeld, gebroken of verminderd in aantal. Vooral aan de aortaring is het elastisch weefsel soms vervangen door collageen (340). Zeer zelden worden ook de cysten gezien met mucoïd materiaal, dat zich metachromatisch kleurt met toluidine-blauw.

2. *Fibromyxomateuze verdikking.* Hierbij zijn de veranderingen in het elastisch weefsel meestal duidelijker, en de, in de kleppen zeldzame, cysten met mucoïd worden vooral hierbij gevonden. Zij werden o.a. beschreven door Bolande (79L:5x), Austin (16), Salle (445), Sloper (470), Tobin (501), Traisman (502) en Weill (535). De kleppen hebben vaak knobbelig verdikte randen, als ook worden gezien bij een zware regurgitatie.

Zelden treft men het beeld van een endocarditis lenta (317, 383 en 522) of tekenen van een reumatische endocarditis aan.

II. In het *endocard*, vooral dat van de linker ventrikel of het linker atrium, treedt soms een plaatselijke verdikking op met microscopisch dezelfde afwijkingen als beschreven bij de kleppen, vooral in gevallen van zware aorta-insufficiëntie. Bolande (79L) beschrijft als zodanig ophoping in het subendocardiale weefsel van eenzelfde metachromatisch a-cellulair materiaal als in de aorta met hierin veel lange fibroblasten en slechts sporadisch elastische vezels.

III. *Myocard*. Dit kan volkomen normaal zijn, doch vaak is er een dilatatie van alle hartholten met een hypertrofie vooral van de linker ventrikel, en soms enige degeneratie of necrose van het spierweefsel en vervanging hiervan door collageen bindweefsel, in het bijzonder bij de aortaring. Soms vindt men enige cellulaire infiltratie rondom de capillairen, vooral onder het epicard. Zelden ziet men een breken der elastische vezels en een ophoping van metachromatisch materiaal in de cysten (431).

Bij de *sterke vergroting van het hart met myocardfibrose* vindt men een diffuse myocardfibrose met pleksgewijze vernietiging van spierweefsel en vervanging hiervan door collageen, een zeer sterke hypertrofie van het myocard en een zeer hoog gewicht van het hart. Hier en daar kan men een infiltratie vinden met ronde cellen.

Taschen (491) beschreef, als enigste, bij een tweeling dit beeld met bovendien een verdikking van de intima van de kleine vaten van het hyperplastische type en grote granulomen van rondcellen met fibroblasten en histiocyten onder het myocard van de linker ventrikel.

Het merkwaardige van deze laesie is, dat er een opvallende hypertrofie van beide ventrikels is met een relatieve insufficiëntie van de mitraal- en tricuspidalkleppen, zonder dat men een oorzaak hiervoor vindt in klepdefecten, hypertensie en ziekten, waarvan bekend is dat zij het myocard ook treffen. Van Buchem (69) stelt voor hier de naam „arachnodactylie-hart” aan te geven. In enige van deze gevallen was er een aortahypoplasie (v. Buchem (70), Gordon (202), Hedinger (227) en Whitfield (542)), doch door anderen wordt deze niet vermeld (Khyninuna (268) en Marks (335)), zodat we hierin ook niet de oorzaak van de hartvergroting kunnen zien.

Er waren wel klepafwijkingen, nl. de fibromyxomateuze of de fibreuze verdikkingen, doch deze hadden een haemodynamische betekenis, die onvoldoende was om een verklaring te geven van de ongewone hypertrofie van beide ventrikels.

Bij de familiäre cardiomegalie van Evans (61, 84, 143, 144, 189 en 410) bestaat er ook een, nu vlekkelijke, fibrose van het myocard zonder een aanwijsbare oorzaak met ook een sterke hypertrofie, doch met vacuolisatie van de spierve-

zels. Bovendien vertonen patiënten met familiale cardiomegalie absoluut geen tekenen van het syndroom van Marfan, noch hun familieleden (70).

Wat de *specificiteit* van de gevonden cardiovasculaire afwijkingen bij het syndroom van Marfan betreft, zegt Sloper het volgende (470) „De fragmentatie der elastische vezels, het verlies der spiervezels en de met mucoïd gevulde ruimten kan men ook in de aorta van oudere mensen zonder het syndroom van Marfan en met of zonder een aneurysma vinden.

De spierhypertrofie, de rijke mediavascularisatie en de adventitiafibrosis, die volgens sommigen typisch zouden zijn voor het syndroom van Marfan, vindt men ook bij een aneurysma dissecans zonder Marfan. Ook de beschreven verplaatsing der coronair ostia en de myxomateuze klepverdikkingen zijn op zich niet specifiek. Genoemde verplaatsing vindt men ook bij aangeboren afwijkingen, en de myxomateuze klepverdikkingen zijn ook beschreven bij een coarctatie zonder het syndroom van Marfan (Harrison 1939). De combinatie echter van al deze laesies is nergens anders beschreven en is specifiek voor het syndroom van Marfan”. Wij delen deze overtuiging.

De beschreven afwijkingen in de aorta vindt men bij 80 procent der microscopisch onderzochte gevallen van het syndroom van Marfan volgens Griffin en ook volgens Marvel. Een aneurysma van een of meer sinus aortae zou volgens Griffin in 60 procent voorkomen bij de geobduceerde gevallen. Het aneurysma dissecans komt volgens beide auteurs in 30 procent der geobduceerde gevallen voor.

OVERZICHT VAN DE OBDUCTIES

Een samenvattend overzicht van 28 obducties werd gegeven door Marvel in 1951, van 34 obducties door Goyette in 1953 en door Steinberg in 1955, en van 60 obducties door Fabre in 1957.

Wij vonden in de literatuur tot 1963 in totaal verslagen betreffende 158 patiënten, bij wie een obductie of operatie met pathologisch-anatomisch onderzoek verricht was. Het was hierbij niet mogelijk de patiënten te selecteren volgens dezelfde scherpe criteria die wij gebruikten bij onze eigen patiënten of bij de uit de literatuur verzamelde, niet geobduceerde, gevallen. Vaak was namelijk niets of te weinig vermeld over het onderzoek van de ogen of de habitus der patiënten.

Wij geven nu de literatuurnummers van de auteurs die een of meer gevallen van obductie of operatie beschreven in chronologische volgorde en per jaar in alfabetische volgorde:

1912: 445	1953: 9, 201, 205: 3x, 227: 3x, 253,
1914: 54	470: 2x en 491: 3x
1918: 66	1954: 422, 502: 2x en 543
1926: 405	1955: 40, 97, 317: 5x en 407
1932: 535: 2x	1956: 55: 3x, 86, 230, 361, 366: 2x en 460
1938: 11 en 194	1957: 5, 16, 43, 53: 2x, 89, 104, 121, 147,
1939: 421 en 485	392 en 548
1940: 383	1958: 27, 68: 3x, 151, 209, 245, 255, 322,
1943: 23: 2x, 39, 141 en 207	335, 378 en 463
1946: 514	1959: 19, 154, 195, 199, 202, 214, 221,
1947: Strayhorn, 501: 2x en 511	245: 7x, 288, 348, 424, 431 en 524
1948: Spickard en 522	1960: 276, 294, 310, 315, 336, 364F: 8x,
1949: 300, 312, 386: 2x en 551	360A: 3x, 423, 440, 462 en 479: 2x
1950: 160, 330 en 425: 2x	1961: 2, 15, 63, 228, 268, 270, 364C, 473
1951: 340, 358: 2x en 542	en 501: 2x
1952: 79F, 278: 3x, 443, 498: 2x en	1962: 185C, 314E en 490
506: 2x	

De literatuur over de obducties van Morganti 1932, Wilkinson 1940 en Tolbert 1956 was niet te verkrijgen.

Wij vonden in deze reeks van obducties en operaties de volgende cardiovasculaire afwijkingen vermeld:

Open foramen ovale 21 maal: nl. bij 23: 2x, 54, 66, 194, 199, 201, 227, 243, 317, 358, 386, 392, 405, 424, 445, 463, 506, 524, 542 en 551

Open ductus Botalli 8 maal: 9, 11, 27, 43, 154, 479, 505 en 551

Fibreuze of hyaline verdikking van het murale endocard 20 maal: 23, 43, 70, 276, 312, 319: 3x, 336, 348, 364F, 383, 392: 2x, 425, 431, 463, 522, 535 en 548

Fibromyxomateuze verdikking van het murale endocard 3 maal: 43, 50 en 542

Subacute bacteriële endocarditis 5 maal: 300, 335, 348, 364F en 522

Doorgemaakt acuut reuma 5 maal: 300, 348, 424, 425 en 522

Slecht ontwikkelde papillairspier 1 maal: 443

Verdikking der chordae tendineae 3 maal: 16, 70 en 506

Vergroeiing der chordae tendineae met elkaar 1 maal: 70

Vergroeiing van de chordae tendineae met de kleprand 1 maal: 502

Chordae tendineae gescheurd 1 maal: 348

Abnormaal korte chordae tendineae 1 maal: 317

Vergroting der pulmonaalkleppen 1 maal: 185C

Vergroting der mitraalkleppen 1 maal: 473

Vergroting der aortakleppen 16 maal: 15, 147, 185C, 243, 245: 3x, 255, 278: 2x, 335, 336, 364C, 443, 473 en 502

Fibreuze of hyaline verdikking der pulmonaalkleppen 1 maal: 268

Fibreuze of hyaline verdikking der tricuspidale kleppen 4 maal: 268, 445, 470 en 502

Fibreuze of hyaline verdikking der mitraalkleppen 24 maal: Spickard, Strayhorn, 23, 43, 70, 97, 147, 202, 227, 268, 312, 319, 358, 366, 422, 498, 501, 502: 2x, 506, 511, 522, 524 en 535

Fibreuze of hyaline verdikking der aortakleppen 26 maal: 5, 147, 194, 201, 230, 268, 312, 314E, 335, 340, 358: 2x, 361, 364F, 378, 407, 425, 445, 470, 479, 498, 501, 502, 506, 535 en 548

Verdikking van onbenoemde kleppen 3 maal: 207, 330 en 491

Fibromyxomateuze klepverdikking 5 maal: 16, 361, 462, 470 en 501

Elastische degeneratie van de kleppen 4 maal: 63, 364F, 431 en 479
 Mitraal-insufficiëntie 3 maal: 202, 313 en 364F
 Mitraal-stenose 2 maal: 194 en 485
 Drie of vijf mitraalkleppen 3 maal: 319: 2x en 364F
 Slechts twee aortakleppen 4 maal: 294, 360A, 364F en 479
 Uitgerekte aortakleppen 3 maal: 185C, 227 en 270
 Fusie van de aortakleppen 3 maal: 160, 506 en 535
 Ruptuur van een aortaklep 1 maal: 141
 Losscheuring van een aortaklep 2 maal: 185C en 490
 Perforatie in een pulmonaalklep 2 maal: 68 en 185C
 Perforatie in een tricuspidaalklep 2 maal: 361 en 462
 Perforatie in een mitraalklep 2 maal: 383 en 522
 Perforatie in een aortaklep 12 maal: 63, 68, 89, 121, 147, 185C, 278, 361, 392, 462, 479 en 511
 Dilatatie van een of meer sinus Valsalvae 26 maal: 5, 23: 2x, 63, 151, 160, 185C, 255, 270, 278, 330, 358, 364C, 364F, 378, 425, 431, 479: 2x, 490, 501: 2x, 502, 506, 524 en 535
 Hoge afgang der arteriae coronariae 23 maal: 5, 23: 2x, 63, 147, 151, 201, 270, 276, 278: 2x, 330, 431, 470: 2x, 501: 2x, 502: 2x, 506, 511, 524 en 548
 Aneurysma fusiforme van de aorta ascendens 46 maal: Strayhorn, 23: 2x, 63, 79F, 147, 151, 160, 185C, 209, 230, 245: 3x, 268, 270, 276, 278: 2x, 312, 317, 335, 336, 340, 358, 360A: 3x, 361, 364C, 364F, 392, 423, 425, 431, 443, 470: 2x, 473, 479: 2x, 502, 506, 524, 535 en 548
 Solitair aneurysma fusiforme van de aorta descendens 1 maal: 425
 Solitair aneurysma fusiforme van de aorta abdominalis 4 maal: 147, 221, 228 en 270
 Aneurysma fusiforme van de arteria pulmonalis 13 maal: 9, 11, 27, 43, 104, 151, 317, 361, 425, 431, 443, 463 en 506
 Aneurysma dissecans van de aorta ascendens 65 maal: Spickard, 15, 16, 40, 43, 66, 79F, 86, 89, 97, 121, 141, 154, 195, 201, 205: 3x, 221, 227, 230, 243, 245: 7x, 253, 255, 288, 300, 314E, 317: 3x, 322, 330, 358: 2x, 364F: 2x, 366: 2x, 378, 386, 392, 407, 422, 424, 460, 463, 490, 498: 2x, 501: 2x, 502, 505: 2x, 511, 514 en 543: 2x
 Solitair aneurysma dissecans van de aorta descendens 6 maal: 27, 68, 278, 336, 462 en 479
 Solitair aneurysma dissecans van de aorta abdominalis 2 maal: 68 en 79F
 Aneurysma dissecans van de arteria pulmonalis 1 maal: 392
 (Pseudo)-coarctatio aortae 15 maal: 66, 79F, 97, 147, 154, 160, 205, 227, 243, 314E, 317, 322, 366, 378 en 511
 Hypoplasie van de aorta 9 maal: 70, 202, 245: 3x, 294, 310, 383 en 542
 Aorta-insufficiëntie zonder aneurysma aortae 6 maal: 227, 364F, 383, 445, 522 en 535
 Aneurysma dissecans aortae zonder intimascheur 2 maal: 16 en 505
 Dissectie van de aorta in de graviditeit 6 maal: 27, 68, 86, 243, 300 en 378
 Genezen aneurysma dissecans van de aorta 3 maal: 89, 230 en 330
 Tetralogie van Fallot 1 maal: 2
 Pseudotruncus arteriosus 1 maal: 214
 Aneurysma van het membraneuze deel van het septum ventriculorum + ventrikelseptum-defect 1 maal: 440
 Linker arteria subclavia en carotis uit één oorsprong 1 maal: 23
 Linker arteria carotis ontspringend uit de arteria anonyma 1 maal: 425
 Aneurysma dissecans van de linker arteria carotis communis 1 maal: 16
 Aneurysma fusiforme van de arteria carotis externa 1 maal: 300
 Aneurysma van de arteria humoralis 1 maal: 473
 Aneurysma fusiforme van de arteria coeliaca 1 maal: 422
 Aneurysma fusiforme van de arteriae iliacae communes 2 maal: 68 en 147
 Beide arteriae subclaviae ontspringend uit één stam 1 maal: 2
 Linker arteria subclavia loopt achter de oesofagus door 1 maal: 2
 Hesenbasisarteriën en carotiden vernauwd met verdikking van hun wand 1 maal: 278
 Rechter arteria coronaria met een abnormale tak 1 maal: 443

Linker arteria coronaria verdubbeld 1 maal: 470
 Verdubbeling van het ostium van de linker arteria coronaria 1 maal: 361
 Linker arteria coronaria met twee accessoire ostia 1 maal: 364F
 Slechts één coronair ostium 1 maal: 463
 Aneurysma dissecans van de rechter arteria coronaria 1 maal: 315
 Biopsie uit de arteria femoralis negatief en bij de obductie kort hierna een elastische degeneratie hierin 1 maal: 473
 Atherosclerose van de arteria pulmonalis 1 maal: 11
 Pericarditis 6 maal: 89, 358, 378, 425, 431 en 463
 Atriumfibrilleren 11 maal: Spickard, 5, 23, 70, 245, 319: 2x, 330, 336, 348 en 364F
 Rechter bundeltakblok 7 maal: 5, 195, 253, 360A, 392, 443 en 473
 Linker bundeltakblok 3 maal: 63, 70 en 201
 Atrioventriculair blok 6 maal: 9, 63, 317, 360A, 473 en 506
 Supraventriculaire tachycardie 2 maal: 364F en 392
 Onbenoemde aritmie 2 maal: 425 en 443
 Meer dan minimale fibrose van het myocard 26 maal: 9, 43, 70, 89, 104, 121, 151, 160, 209, 227: 2x, 268, 312, 335, 392: 2x, 425, 443, 470, 491: 3x, 501, 506, 542 en 548
 Zeer grote harten 33 maal: Strayhorn, 5, 15, 23, 63, 70, 121, 151, 160, 227, 230, 243, 253, 268, 270, 278: 2x, 317, 330, 348, 358, 392: 2x, 425, 431, 443, 470: 2x, 473, 479, 502, 542 en 548

Geen vermelding van het microscopisch onderzoek van de aorta 43 maal.
 Geen afwijkingen bij microscopisch onderzoek van de aorta 8 maal: 40, 70, 227, 245: 2x, 315, 348 en 364F, waarvan slechts twee een aneurysma aortae hadden.
 De specifieke microscopische afwijkingen in de aorta werden dus bij 107 van de 158 patiënten gevonden.

De specifieke microscopische afwijkingen werden 13 maal in de aorta gevonden buiten het ascendens deel: 154, 185C, 268, 270, 276, 361, 364C, 424, 431, 443, 473, 502 en 505.

De specifieke microscopische afwijkingen werden in de aorta gevonden zonder dat er een aneurysma aortae was door 551.

De specifieke microscopische afwijkingen werden 19 maal gevonden in de arteria pulmonalis: 2, 5, 9, 23, 27, 89, 104, 151, 185C, 317, 336, 358, 364F: 2x, 431, 443, 463, 505 en 506.

De specifieke microscopische afwijkingen werden 19 maal gevonden in andere arteriën dan de aorta en de arteria pulmonalis: 16, 68: 2x, 147, 185C, 268, 278: 2x, 314E, 315, 322, 358, 361, 392, 424, 431, 443, 502 en 505.

Geslacht of leeftijd werden bij zeven patiënten niet opgegeven. Van de resterende 151 patiënten waren 91 mannen en 60 vrouwen.

De verdeling over de verschillende leeftijden was als volgt:

	<i>Mannen</i>	<i>Vrouwen</i>
Leeftijd 0-11 jaar	11	11
Leeftijd 11-21 jaar	14	11
Leeftijd 21-31 jaar	38	20
Leeftijd 31-41 jaar	22	11
Leeftijd 41 en ouder	6	7

Bolande (79L) beschrijft in 1964 zes obducties waarbij steeds een elastische degeneratie van de aorta, één maal een atriumseptumdefect (ostium secundum), één maal een membraneus ventrikelseptumdefect en één maal aneurysmata van de sinus Valsalvae werden gevonden.

Childers (104G) vermeldde in 1964 nog een vrouw van 30 jaar met myopie en de habitusafwijkingen van het syndroom van Marfan, doch zonder zeker geval hiervan in de familie. Zij overleed aan decompensatio cordis en had een aneurysma van de linker sinus Valsalvae, een sacculair aneurysma van de arteria pulmonalis, een ontbreken van een pulmonaalklep en een VSD. De aorta was smal. Bij microscopisch onderzoek werd een cystische medianecrosis gevonden in de arteria pulmonalis en de aorta.

Wij zelf kunnen ook enige obducties vermelden (zie eigen klinisch onderzoek) nl.: 1. Ec 22; 2. A6; 3. uit Stamboom IV patiënte V13. Op vier jaar was al vastgesteld dat patiënte lange dunne vingers en lange magere benen had. In de gewrichten was er ook duidelijk te grote beweeglijkheid mogelijk. Er was een myopie en astigmatisme, doch geen lensdislocatie. Zij is op de leeftijd van 24 jaar overleden. Al jaren had zij toen angineuze klachten en vanaf 23 jaar decompensatieklachten. Er was een duidelijke aorta-insufficiëntie. In de graviditeit op haar 24 jaar aanvankelijk weinig klachten, maar later toenemende angine d'effort en decompensatio cordis.

E. C. G.: sterke linkshypertrofie. Plotseling in zeer korte tijd overleden.

Het linker hartgedeelte was sterk verwijd, vooral de linker ventrikel, die ook hypertrofisch was. Het ostium aortae was duidelijk verwijd en de aortakleppen waren groot, doch niet verdikt. Het gewicht van het hart was 740 gram. De aorta ascendens was enorm verwijd. Vlak distaal van de kleppen was er een dwars verlopende, verse scheur in de intima. Distaal hiervan was er een oudere, dwars verlopende scheur in de binnenste lagen van de aorta. Er was een isthmusstenose. Ter plaatse hiervan was er een dwars verlopende membraan in de aorta, die juist een gewoon potlood doorliet. Vlak distaal van deze stenose was er aan de aortaboog een oud aneurysma dissecans met twee intimascheuren op 7 cm van elkaar en een gladde wand. Microscopisch onderzoek van deze aorta is helaas niet bekend. Patiënte was onder behandeling van Dr. Kooi in Haarlem. 4. Stamboom IV V15. Op 21 jaar bij keuring souffle ontdekt. Geen habitusafwijkingen, behalve hoog gehemelte. Lensdislocatie en aorta-insufficiëntie. Op 23 jaar plots overleden. Bij obductie: aneurysma dissecans aortae ascendens met doorbraak naar pericard en hypoplasia aortae.

Hoofdstuk V

OOGAFWIJKINGEN

Wij zullen hier eerst weer een klinische beschrijving geven en daarna, mede aan de hand van de bij het pathologisch-anatomisch onderzoek gevonden afwijkingen, ingaan op de pathogenese.

SYMPTOMATOLOGIE

De voornaamste oogafwijkingen zijn :

1. Lensdislocatie, of ectopia lentis congenita
2. Iridodonesis
3. Microsfaerofakie
4. Veranderingen aan de zonulavezels
5. Refractie-afwijkingen
6. Irishypoplasie of -atrofie
7. Miosis
8. Ablatio retinae
9. Glaucoom
- 10 Zichtbare resten van mesodermaal weefsel

Verder komen vrij veel voor:

- A. Megalocornea
- B. Lenscolobomen
- C. Iriscolobomen
- D. Blauwe sclerae
- E. Keratoconus
- F. Congenitale cataract
- G. Strabismus
- H. Astigmatisme

1. Lensdislocatie, of ectopia lentis congenita

Elschig (430) onderscheidt de volgende vormen van lensdislocaties:

A. *De verworvene*: a. Door uitwendige oorzaken. Een trauma is in 56 procent de oorzaak van het ontstaan van lensdislocaties, en de dislocatie is hierbij in 98,7 procent unilateraal. b. Secundair aan oogziekten: Deze categorie vormt 28,8 procent der gevallen, en de lensdislocatie is hierbij in 67 procent unilateraal.

B. *De congenitale en/of hereditaire*: Hieronder ressorteren 14,4 procent der gevallen, waarvan slechts 8,7 procent unilateraal is. Men onderscheidt in deze groep:

a. Ectopia lentis simplex: Deze aandoening is regulair, of soms ook irregulair dominant erfelijk, en is frequent een uiting van het bestaan van het syn-

droom van Marfan. Ook bij het syndroom van Marchesani komt deze vorm voor. Volgens McKusick (321) behoort 70–75 procent van deze groep tot het syndroom van Marfan, en volgens Marfan (333) heeft 50 procent van de patiënten met een lensluxatie een syndroom van Marfan.

b. Ectopia lentis et pupillae: Deze aandoening is recessief erfelijk en niet verwant met het syndroom van Marfan of andere constitutionele afwijkingen.

Francheschetti (526) onderscheidt een „ectopia lentis”, waarbij de lens op de verkeerde plaats is aangelegd, en de veel frequentere „dislocatio lentis”, waarbij de lens aanvankelijk nog op de normale plaats ligt, doch later spontaan disloceert ten gevolge van een aangeboren afwijking in het oog. In de literatuur wordt dit onderscheid meestal niet gemaakt, en worden de termen „luxatie”, „dislocatie” en „ectopie” door elkaar gebruikt, en wordt ook vaak van „congenitaal” gesproken, terwijl absoluut geen zekerheid bestaat dat de afwijking er bij de geboorte reeds was. Bij het syndroom van Marfan is de dislocatie lang niet altijd bij de geboorte aanwezig. Het is echter moeilijk te bepalen, hoe vaak dit wél het geval is. Een geringe dislocatie is meestal alleen vast te stellen na maximale pupilverwijding, welke juist bij het syndroom van Marfan vaak niet te bereiken valt.

De congenitale en/of hereditaire lensdislocatie

Deze is vrijwel steeds bilateraal en in beide ogen in dezelfde richting, en wel naar boven buiten. Last (292) vond bij 133 patiënten (man:vrouw 1,4:1) met een lensdislocatie bij het syndroom van Marfan, waarbij de richting aangegeven was, in 65 procent een dislocatie naar boven – temporaal of nasaal – en in 35 procent naar onderen – temporaal of nasaal –. Bellavia (36) vond in 75 procent een verplaatsing naar boven, in 15 procent naar onderen en in 10 procent zuiver naar lateraal of mediaal. De verplaatsing heeft dus voornamelijk plaats in verticale richting.

Een *asymmetrische* dislocatie is zelden gevonden bij het syndroom van Marfan, nl. door Bellavia (36: 2x), Faldi (152), King (1934), Lekieffre (314C: 4x), Mathis (1940: 2x), Montanelli (1954) en Tichomirow (499).

Een *unilaterale* dislocatie wordt eveneens door weinig auteurs beschreven: Dimond (121), Etter (141), Langeron (290), Lloyd (306), Malbran (329), Olcott (383), Parker (394), Rados (419), Reeve (423), en Traisman (502). Dorello (124) beschreef deze dislocatievorm ook en vond hem in de literatuur slechts bij vier van de 200 patiënten met een lensdislocatie.

Men kent verschillende graden van dislocatie, vanaf een subluxatio lentis zonder iridodonesis, die alleen bij maximale verwijding van de pupil te vinden is, tot een volledige luxatie, waarbij de lens in haar geheel haar bed heeft ver-

laten en niet meer in het pupilvak te zien is, tenzij ze naar de voorkamer is gedислоceerd (afb. 13 en 14).

De lens scheurt zich bij de dislocatie steeds meer van de zonulavezels los. Volledige losscheuring van de lens van de zonula geschiedt vaak na een, voor het normale oog gering, trauma.

De lens kan luxeren naar het glasvocht en naar de voorste oogkamer. Soms verplaatst zij zich van het glasvocht naar de voorste oogkamer en terug bij verschillende lichaamshoudingen, en ook bij een overgang van licht naar donker (pupilverwijding). De dislocatie is vaak progrediënt, en na volledige luxatie zakt de lens vaak door eigen zwaarte naar onderen.

Op de duur kunnen er vertroebelingen alsook een verkalking in de lens optreden. De onder in het glasvocht liggende lens kan weer in het pupilvlak komen bij voorover bukken, met als gevolg een plotselinge visusverandering.

Door de lensdislocatie wordt het pupilvlak verdeeld in een myoop deel met lens, en een donkerder en, vaak onder gelegen, hypermetroop afaak deel. Dit leidt soms tot een monoculaire diplopie (175).

Het vinden van een lensdislocatie kan heel moeilijk zijn, doordat de pupil zich vaak slecht laat verwijden.

2. Iridodonesis

Dit is een, bij het plotseling op en neer bewegen van het oog, trillen van het deel van de iris dat niet meer door de lens gesteund wordt (ook „Irisschlottern” genoemd). Het is een symptoom dat gemakkelijk is vast te stellen en zeer opvallend is als men het kent, en dat de ouders bij een tweede kind met dit syndroom vaak doet vermoeden dat er iets met de ogen mis is. Het ontbreken ervan maakt een lensdislocatie minder waarschijnlijk, doch sluit ze absoluut niet uit. Omgekeerd berust de iridodonesis meestal op een lensdislocatie, doch kan ook zonder deze voorkomen bij microsaerofakie.

3. Microsaerofakie

Hierbij heeft de lens een verkleinde aequatoriale (van links naar rechts lopende) en een vergrote sagittale doorsnede. Zij is verkleind en nadert de kogelgestalte. Soms is ze zo klein, dat de hele lensrand bij verwijding van de pupil zichtbaar is (331). Dit benadert de verhoudingen die wij zien bij zoogdieren en het menselijke foetus, wat zou kunnen wijzen op een stoornis in de lensontwikkeling.

Een congenitale en/of hereditaire dislocatio lentis kan gepaard gaan met een microsaerofakie. De frequentie van deze combinatie wordt zeer verschillend op-

gegeven. Sommige auteurs vinden haar zeldzaam (Marchesani (331) en Schmid (451)). Anderen frequent (Betetto (42), Fleischer (166), Lavoie (293), Lloyd (307), Lekieffre (314C), Marfan (333), Rados (419) en Wegelius (534)).

Het juiste inzicht in deze wordt nog bemoeilijkt doordat de lenzen, die zeker vóór volledige dislocatie, normaal van grootte kunnen zijn (Schmid (451) en Weve (541)), hierna nog kleiner, troebel of verkalkt kunnen worden, zodat het stadium waarin men de patiënt ziet het oordeel over de lensgrootte kan beïnvloeden.

Sommigen achten de lens meestal normaal van grootte, doch wel sterker gekromd dan normaal (sfaerofakie). Volgens Francheschetti (526) zijn micro- en sfaerofakie echter „niet te scheiden begrippen”.

Schmid (451) en ook Lisch (303) wijzen erop, dat men bij de microsfaerofakie soms de lineaire lichtreflex van Meyer en Saeger ziet: bij instelling van de lichtbundel op de aequator ontstaat langs de achterste kapsel een smalle half-cirkelvormige lichtreflex, die loopt in de richting tegenovergesteld aan die van de lichtstroom. Volgens Lisch, die dit vond bij alle vijftien patiënten met een microsfaerofakie, die hij erop onderzocht, duidt deze reflex op een microsfaerofakie.

Volgens Last (292) komt (micro)sfaerofakie voor bij twaalf procent van de patiënten met het syndroom van Marfan. Zij is vrijwel steeds bilateraal (314C).

Wij vonden in de literatuur de volgende cijfers over metingen van de doorsnee en het gewicht van de lens, zowel bij normalen als bij patiënten met het syndroom van Marfan: Volgens Pristley-Smith is het gemiddelde normale lensgewicht op de leeftijd van 20–28 jaar 174 mg, volgens Sappey is het bij volwassenen 218 mg, volgens Grunert 221 mg, en volgens Vierort 280–290 mg.

Volgens Pristley-Smith is de aequatoriale doorsnee van de lens tussen 20–28 jaar gemiddeld 8,67 mm.

De lensdikte is, volgens Helmholtz, gemiddeld 3,414–3,801 mm.

Lisch (558) vond nu bij een meisje van veertien jaar, die typisch het syndroom van Marfan vertoonde met een bilaterale lensluxatie, dat een verwijderde lens een aequatoriale doorsnede had van vijf mm, een sagittale van vier mm en een gewicht van 120 mg. Volgens Kallius passen deze maten bij het oog van een kind van zeven maanden.

Schmelzer (225) vond bij een vrouw van 33 met het typische syndroom van Marfan een bilaterale lensdislocatie, een aequatoriale doorsnede van 7,1 mm en een sagittale doorsnede van 4,2 mm.

Bakker (29) vond bij een jongen van zestien jaar met het typische syndroom van Marfan en een bilaterale lensdislocatie, aan één oog een aequatoriale lensdoorsnede van 6,3 mm, een sagittale van 4,5 mm en een lensgewicht van 112 mg. Bij een jongen van achttien, met eveneens een typisch syndroom van Mar-

fan en bilaterale lensdislocatie, vond hij aan het éne oog een aequatoriale doorsnede van 6,9 mm, een sagitale van 5 mm en een lensgewicht van 120 mg, en aan het andere oog een aequatoriale lensdoorsnede van 6,9 mm, een sagitale van 3,7 mm en een lensgewicht van 97 mg. In al deze gevallen was dus wel een duidelijke microsfaerofakie aanwezig.

4. Veranderingen aan de zonulavezels

Herhaaldelijk zijn bij dislocatio lentis bij het syndroom van Marfan normaal uitzienende zonulavezels beschreven (35, 354, 452 en 519).

Bij toenemende dislocatio lentis worden de zonulavezels heterolateraal steeds meer uitgerekt en scheuren ze uiteindelijk. Hiernaast wordt echter door vele auteurs aangenomen, dat er primair een zonuladysplasie is, die de oorzaak vormt van de lensdislocatie (176 en 182).

Beschreven worden:

- a. een uitrekking, verdunning, breken en afscheuren van de zonulavezels;
- b. een vermindering van hun aantal, waarbij zij verder uiteen staan dan normaal, of zelfs totaal ontbreken in een bepaald segment (344);
- c. korte, platte of kurketrekkervormig gedraaide vezels (339);
- d. puntvormige, bruine pigmentverdichtingen op de vezels bij hun aanhechtingsplaats aan de lens, die mogelijk resten zijn van geresorbeerde vezels (344 en 399). Deze puntvormige, bruine pigmentverdichtingen worden ook bij microscopisch onderzoek gevonden (286);
- e. een verslapping van de vezels (322).

Deze veranderingen in de zonulavezels zien wij meestal op een plaats, tegenovergesteld aan de richting van de lensluxatie, dus meestal onder (343).

Over de frequentie der zonulaveranderingen vindt men in de literatuur zeer uiteenlopende meningen. De zonulavezels zouden volgens Francheschetti soms intact zijn, doch vaker verminderd in aantal of anderszins veranderd of, in extreme gevallen, afwezig.

Volgens Betetto (42) echter zijn zij meestal normaal.

5. Refractie-afwijkingen

Myopie

Dit is een zeer frequent voorkomend symptoom, volgens Zentmayer (1936) voorkomend bij 60, en volgens Clarke (1939) zelfs bij 90 procent van de patiënten. De oorzaak moet, volgens Black (46), Fast (292), Lloyd (306), Meijer (345) en Thaden (496) worden gezocht in een abnormaal sterke kromming van

de, zich ook nog vaak in het pupilvlak bevindende, lens en niet in een verlenging van de oogas.

Hiervoor pleiten het ontbreken van myopische afwijkingen in de fundus, als: *conusvorming*, *sclerasikkel* en *pigmentirregulariteiten* (343), en eveneens het feit dat na lensectirpatie de normaal te verwachten refractie voor een afaak oog te vinden is.

Volgens Lloyd (306) en Lekieffre (314C) is er soms toch wel een myopisch fundusbeeld.

Het ontstaan van een myopie kan ook worden bevorderd door abnormale rekbaarheid of te sterke groei van cornea en sclera, met als gevolg een verlenging van het oog (Starke (475), Weve (539) en McKusick (542)).

Weve (539) en Burch (75) vermelden myopieën van 40–60 dioptrie, doch geven aan, dat ze meestal veel minder sterk zijn. Lavoie (293) zegt dat de myopie meestal 10–20 dioptrieën bedraagt.

Na een volledige lensluxatie ontstaat er een hoge *hypermetropie*, die dus zeldzamer is dan de myopie (526 en 540).

Francheschetti (526) zegt „Een subluxatio lentis is nog wel te verenigen met een vrij goede visus, doch bij volledige luxatie treedt gemakkelijk een glaucoom op en is de lens vaak klein en wisselend van plaats, zodat de visus veel slechter wordt”.

6. Irishyoplasie of -atrofie

Deze wordt vrij dikwijls beschreven (75, 125, 190, 343, 418 en 446), maar komt lang niet bij alle patiënten voor.

De iris is, volgens de meerderheid der auteurs, atrofisch voor wat betreft de normale crypten en trabekels, en gedepigmenteerd vooral in de nabijheid van de pupil. Bovendien is zij vaak rigide en niet of slecht reagerend op atropine (42). Ook Lavoie (293) vond de iris meestal dun, pigmentarm, met vaak een ontbreken of een slecht aangeduid zijn van de crypten en *colorette* (pag. 85). Volgens Sautter (446) is zij vaak doorlichtbaar.

Ook Pahva (417) vond haar meestal lichter van kleur en meer egaal van tekening, met ontbreken der crypten.

Saint Martin (339) geeft drie mogelijke verklaringen voor deze irishyoplasieën, namelijk

- a. dat zij een uiting zijn van de algemene slechte spierontwikkeling;
- b. dat zij een gevolg zijn van het glaucoom;
- c. dat zij ontstaan door druk van de geluxeerde lens op de iris.

Anderen, o.a. Passow (397), zien de irisatrofie en de depigmentatie (dystro-

fie) als een primaire slechte ontwikkeling van de iris, terwijl volgens hen, ook het corpus ciliare primair slecht ontwikkeld is.

7. Miosis

Dit is een frequent gevonden symptoom (496), veroorzaakt door de hypoplasie, of het ontbreken van de musculus dilatator pupillae (421, 475 en 535), welke, volgens Ida Mann (176), van ectodermale oorsprong is. Ook kan het veroorzaakt worden door een persisteren van fibreus weefsel van mesodermale afkomst (384 en 418). De miosis is vaak resistent tegen mydriatica.

Dvorak (130) dacht als verklaring voor de miosis ook aan een hypoplasie van de pars retinae iridis en van het ligamentum suspensorium van de lens.

Lavoie (293) ziet in de miosis een compensatiemechanisme om de visusaberratie en diplopie, die zouden optreden als de pupil steeds in de half verwijde staat was, tegen te gaan. De verdeling van de pupil in een afaak en een faak deel kan nl. leiden tot een monoculaire diplopie of een binoculaire quadridiplopie.

8. Ablatio retinae

Deze kan spontaan optreden of, na een gering trauma, b.v. een klap op het hoofd (55), doch wordt vooral gezien en gevreesd na een operatie aan de geluxeerde lens (306). McKusick (542) ziet het frequent optreden van een ablatio deels als een gevolg van een verlenging van de oogbol, deels als gevolg van afwijkingen in de retina zelf, daar de ablatio vaak voorkomt bij slechts lichte myopie. Door Sautter (475) wordt een verklaring voor de ablatio gezocht in een mechanische inwerking van het zich open en neer bewegen van lens en iris, op – of in een dysplasie van – de retina. Hij zag multipele, vaak samenhangende, gaten aan de periferie van de retina, en dacht dus dat ook het retinaweefsel zelf minderwaardig was. Ook Bengisu (37) ziet in een operatie slechts een aanleiding (auslösender Moment), doch zoekt de oorzaak in een dystrofie van de chorioidea en retina, en vooral in een sclerose van de chorioidea. Volgens Bertrand (40) zijn de laesies van de retina en de chorioidea bij het syndroom van Marfan niet constant, doch wel frequent, en vormen zij een groot gevaar. Zelfs als zij beperkt blijven tot een pigmentverschuiving en plaatselijke atrofie, zouden zij spontaan of na een lensoperatie kunnen leiden tot een ablatio.

Ook Lloyd (316) zegt, dat nogal eens duidelijk chorioideaveranderingen gevonden werden, zelfs bij kinderen.

Wij vonden in de literatuur verder nog het volgende vermeld over de degeneratieve afwijkingen der chorioidea en retina:

a. *Chorioideaveranderingen*

Een chorioiditis: King 1934: 2x, 344 en 461

Een sclerosis der chorioideavaten: 129, 306 en 314C

Een atrofie van de chorioidea: 42, 88, 119, 179, Landucci 1951 en 308

Een chorioretinitis: 36, 85, 314C, 461 en 537, Ellis 1931, Isnel 1935 en Nobecourt 1938

b. *Retinaveranderingen*

Afwijkingen in het vaatverloop in de retina: 306, 314C, 384, 527 en Bietti 1945

Atrofie: 36: 2x, 304 en 308

Papilanomalieën: 36 en 451

Maculaveranderingen: 65, 178, 314C, 316, 499, Mariotti 1950 en Schilling 1936

Alleen een degeneratie of een ontsteking van de chorioidea en retina lijken ons hiervan als oorzaak van een ablatio in aanmerking te komen.

Wij kregen dus uit de literatuur niet de indruk, dat deze veranderingen aan de chorioidea en de retina zo frequent zijn. Wij menen echter te moeten aannemen, dat er door de meeste onderzoekers niet zorgvuldig genoeg op gelet is, daar het zeer onwaarschijnlijk is, dat de zo vaak spontaan of postoperatief optredende ablatio plaats heeft in een van te voren normale retina.

Zeeman (555) zoekt de oorzaak van de ablatio retinae in persisterende glasvochtvezels. In ieder geval vindt men nogal eens glasvochttroebelingen bij het syndroom van Marfan, en een stoornis in het glasvocht zou heel goed een ablatio kunnen bevorderen.

In geval van een ablatio bij het syndroom van Marfan is volgens Georgiades (190) de retina vrijwel steeds horizontaal opgevouwen. Hij vond slechts een maal dat deze verticaal geplooid was.

9. Glaucoom

Bij het syndroom van Marfan kan een drukstijging zonder een lensluxatie ontstaan door de druk die de lens op de iris uitoefent, en door de vaak voorkomende afvlakking der kamerhoeken. Lavoie (293) zegt, dat een drukstijging bij lensdislocatie kan ontstaan doordat de lens de kamerhoek, dus de toegang tot het kanaal van Schlemm, afsluit. Het glaucoom komt in $\frac{1}{3}$ der gevallen voor (451). Frequent wordt het gezien bij een lensluxatie naar de voorste oogkamer en gebruik van miotica, waarbij de lens klem kan raken, doch ook bij een lensluxatie naar het glasvocht kan zich een secundair glaucoom ontwikkelen (404).

10. Resten van mesodermaal weefsel

Het vóórkomen van resten van de pupilmembraan, of van andere delen van de tuncia vasculosa lentis, wordt nogal eens vermeld: 36: 2x, 42: 2x, 54, 83, 91, 110, 178, 198, King 1934, 302, 306: 2x, 314C: 3x, 368 en Schmieding 1939: 2x. Volgens K. Lisch (302) komen zij vrij frequent voor.

Oogafwijkingen die minder vaak bij het syndroom van Marfan vóórkomen zijn

A. *Megalocornea*

Van deze kent men verschillende vormen, nl.:

- a. de recessief erfelijke vorm, welke het meest frequent is;
- b. de op zichzelf staande dominant erfelijke vorm;
- c. de dominant erfelijke vorm bij het syndroom van Marfan.

Deze laatste is nogal eens vermeld: 36, 37, 54, 75: 3x, 82, 85: 2x, 91, 118, 132, 149, 167, 184, 194, 195, 222, 246, Bhat 1946, 252, 286: 2x, Dahlerup 1942, 314C: 2x, 314E, 339, 343, Grosser, 416, 438, 482, Moniz, 496, 538 en 551.

Bij de megalocornea hoeft er geen megalofthalmus te zijn, doch is vaak alleen het voorste deel van de bulbus vergroot (184 en 526). Typisch voor de megalocornea is een verdieping van de voorste oogkamer.

Friede en Kaiser (184) geloven, dat de megalocornea ontstaat door een te grote aanleg van de sclera-opening. Deze bestaat reeds bij de geboorte. Hoe verder een dier van de mens af staat, hoe groter de verhouding wordt van de doorsnede van de cornea ten opzichte van de doorsnede van de bulbus, en ook bij een baby is deze verhouding groter dan bij een volwassene. Er zou dus een behoud zijn van de embryonale verhoudingen door een ontwikkelingsstoornis.

Seefelder vond bij de megalocornea de dikte van de cornea afgenomen, terwijl Lavoie (293) vermeldt, dat de corneadikte hierbij meestal normaal is, doch een enkele keer zo gering, dat een keratoconus ontstaat. Deze laatste werd ook beschreven door Storck 1952 en anderen (16, 222 en 482).

Weve (540) en McKusick (364F) geloven dat de megalocornea, en ook de megaloglobus, ontstaan door een abnormale rekbaarheid van de mesodermale sclera en cornea.

B. *Lenscolobomen*

Weve (539) en Francheschetti (526) zien als oorzaken hiervan een plaatselijk onvolkomen aangelegd zijn van de zonula, b.v. door persisterend medodermaal weefsel, of een verscheuring der zonulavezels in een bepaald segment in de vroege jeugd. Experimenteel wegnemen van een deel van de zonula (Wesse-

ley) geeft aanleiding tot de vorming van een lenscoloboom. De lens heeft langs haar gehele omtrek de trek van de zonula nodig voor haar ontwikkeling.

Wij kunnen de lenscolobomen verdelen in de *typische* en de *atypische*.

De typische zitten meestal in het onderste deel van de lens, in de richting van de foetaalspleet in of vlak naast de mediaanlijn, en de atypische in een andere richting. Bij het syndroom van Marfan zien wij de typische vorm, welke door Francheschetti (526) wordt beschouwd als te zijn ontstaan door een stoornis in de sluiting van de embryologische geul in de oogbeker.

De lenscolobomen komen, volgens de meeste auteurs, slechts in een klein deel der gevallen samen met een ectopia lentis voor. In de serie van Brock was dit slechts bij twee van de 132 patiënten het geval, en slechts tien colobomen waren bilateraal. De lenscolobomen kunnen samen met iriscolobomen voorkomen, hetgeen veroorzaakt zou worden door persisterende capsulopupillaire vezels. Als deze in de vierde maand van de embryonale ontwikkeling nog bestaan, zouden zij de groei van de zonulavezels en van de iris kunnen storen (526).

Lenscolobomen worden o.a. beschreven door Van der Hoeve (231), Waardenburg (526), Wagner (527), Weill (535) en Weve (540) – bilateraal – en door Becker (35), Breton (60: 3x), Bueckler (71), Davenport (110), Francheschetti (177), François (178), Gödl (198), Kilgore (269), King (1934: 2x), Kubik (284), Schmoeger (452) en Wibo (1936) – unilateraal –.

Lekieffre (314C) vond de lensvorm bij 23 patiënten met het syndroom van Marfan slechts drie maal normaal, of de lens nu gedислоceerd was of niet. Hij vond als afwijkingen hiervan:

- a. irregulariteit of afplatting van de rand van de lens (zeven maal);
- b. colobomen of misvormingen van de lens, en wel één enkel coloboom (drie maal), bilateraal, symmetrisch, multiële colobomen (vijf maal), of een meer uitgebreide misvorming bestaande uit een hypo- of aplasie van de hele onderkant van de lens (vijf maal).

C. *Iriscolobomen*

Zijn ook nogal eens beschreven (198, 475, 483, 535, Wibo 1936, Gelfanden Nobecourt 1938), doch blijven zeldzaam.

D. *Blauwe sclerae*

Volgens Lavoie (293) en Francheschetti (185) ontstaan zij waarschijnlijk alleen door de verminderde dikte van de sclera (mesodermale stoornis), waardoor dan de chorioidea doorschemert. Ook zij worden betrekkelijk zelden beschreven (46: 5x, 85: 3x, 314C: 3x, 314E, 377: 2x, 389, 416, 506, 551, Ellis 1931, Fan-

nema 1935, Kersley 1935, Ehtertsen, Semah 1938, Boudet 1939 en Glanzmann 1940), doch vormen een nogal opvallend symptoom.

E. *Keratoconus*

Deze wordt door Lavoie (293) dus toegeschreven aan een abnormale dunheid van de cornea, en zou dan ook passen in het beeld van de mesodermale stoornissen. Bij het syndroom van Marfan komt de keratoconus zeer zelden voor.

F. *Congenitale cataract*

Als men Weve's beschouwing over het ontstaan van de lensdislocatie ten gevolge van een dystrofie van de lens volgt, zou men zich ook kunnen voorstellen, dat een congenitale cataract ontstaat door mesodermale stoornissen. Bij het syndroom van Marfan vonden wij een congenitale cataract betrekkelijk zelden vermeld: 11, 42, 54, 65, 75: 3x, 93, 132, 141, 149, 185C, 304, 306: 2x, 314C: 2x, 322, 335, 358, 360A, 383, 396, 461, 462, 464, 475, 514, Mathis 1940, en Kahrs 1943, en het blijft de vraag of het een typisch bij het syndroom van Marfan behorende afwijking is.

G. *Strabismus*

Ook dit wordt vrij frequent gevonden (88 en 272), doch zou volgens Lynas (304), secundair zijn aan de andere oogsymptomen.

H. *Astigmatisme*

Ook dit wordt nogal vaak gevonden (231, 272, 464, 535 en 540), en is waarschijnlijk eveneens secundair aan de andere oogsymptomen. Volgens Betetto (42) zou het astigmatisme bij de patiënten met het syndroom van Marfan niet frequenter voorkomen dan bij de normale bevolking.

Vrij frequent worden bij het syndroom van Marfan nog andere oogafwijkingen vermeld, waarvan wij de samenhang met het syndroom niet direct konden zien. Wij willen hier echter toch een overzicht van geven:

Wenkbrauwen: deze zijn soms doorlopend: 438 en 451

Oogspleet: vergrote „epicanthic folds”: 192
verschil in grootte der oogspleten: 272

schuinverlopende oogspleten (en dan wel meestal antimongoloïd): 54, 235, 285, 314C, 475, 485, 539, 551 en Rietschel 1917

korte onderste oogleden: 405
 een vernauwde oogspleet: 314C en 227
 bij de geboorte van een prematuur (zes maanden), nog niet geopende oogspleten (normale opening bij vijf maanden), en twee weken later opening hiervan: 284
Prosis: 53, 87, 377, 461, King 1934 en Kronenberg 1954
 hoogstand van het ene oog t.o.v. het andere: 68 en 149
 Horner: 364F
Wimpers: deze ontbreken soms: Schilling 1936, 65, 153, 188 en 551
Een accessoire M. obliquus inferior: 421
Cornea: microcornea: 194, 263, 316, Isnel 1935, en Landucci 1951
 abnormale pigmentaties van de cornea, resp. troebelingen (meestal secundair aan glaucoom of iritis (364F): 36, 65, 85: 2x, 86, 88, 118, 149, 317, 461, 475: 2x, 483: 2x en 551
 een blauwe ring op de grens van cornea en conjunctiva: 235
Iris: heterochromie: 91, 132: 2x, 308, 317, 364F, 390, 400 en Ennema 1935
 aniridie: Nobecourt: 1938
 vitiligo iridis: 286
 peripupillaire decolorisatie: 339
 ontbreken van de Bruchse membraan: 446
 veel vaten over de iris lopend zonder ontsteking: 71
 iridoschisis: Fronimopoulos 1956
 Atrofie van de iriswortel 193
 Adhesie van de iris aan de cornea-sclera: 85 en 421
 Dysgenesis mesodermalis van de iris en de cornea (stoornis in de mesodermale oogkamerhoek): 475: 2x
Pupil: anisocorie: 11, 83, 86, 87: 2x, 149, 314C, 344, 446, Ehtertsen en Kvohny 1946
 ovale pupilvorm: 38, 285, 290, 344, 506 en Mathis 1940
 corectopie: 35, 75, 83, 120, 132: 3x, 185, 231, 281, 339, 396, 482, 485, 539, McGraw 1945, Bhat 1946, Clausen, Castellanous-Fonseca en Montanelli 1954
 mydriasis en accommodatieverlamming: 314C
Corpus ciliare: atrofie: 475
Megalofthalmus: 54, 85: 2x, 92, 207, 246, 252, 404, 535 en 539
Hydrofthalmus: 37, 54, 75: 3x, 85, 149, 404, 535, 539, 551, Dahlkamp 1942, Dahlerup 1942, en Sabata 1947
Microfthalmus: 65, 85: 2x en 329
Hypertolerisme: dit is een craniofaciale deformiteit met een vergroting van het os sphenoid, een brede neusrug en een grote afstand tussen de ogen. Een enkele maal werd zij gezien in combinatie met het syndroom van Marfan: 36, 313, 418, 502 en 551
Kleine pupilafstand: 286
Exofthalmus: 23, 207, 304, 394: 2x, 463, 469, Pentagna 1932, Patterson 1933, Dahlerup 1942, Coutto 1944, Bietti 1945, McGraw 1945, Schneider 1945, en Sachter 1947
Uvea: ectropion uveae: 42
Chorioidea: colobomen: 198 en 110
Retina: retinitis pigmentosa: 113, 132: 2x, 519, 540, Boudet 1939 en Payche
 macula-coloboom: 36 en Puglisi-Duranti 1935
 pigment dystrofie en tapetoretinale degeneratie: 113, 132, 304, 329, 538, Cavkam 1947 en Vignalon 1950
 atrofie van het tapetum: 308
Lenzen: afgeplatte lenzen: 110: 2x
Glasvocht: pigmentgranulae: 42 en 306
 troebelingen: 42, 306, 453, en King 1934
 atrofie: 538
 retrolentale fibroplasie: 548
Oogzenuw: coloboom: Franco 1948

atrofie: Weyers (551)

Nystachmus: dit werd o.a. beschreven door Zuber 1928, Schilling 1936, en anderen (54, 356 en 448). Volgens Betetto (42) vormt het echter geen typisch symptoom

Kleurenblindheid: 17, 53 en 386

Voorste oogkamer: wij vonden deze in de literatuur beschreven als dieper, en vrijwel even vaak als ondieper dan normaal, en wij geloven dus niet dat een bepaalde diepte typisch is voor het syndroom van Marfan.

PATHOGENESE DER OOGSYMPTOMEN

Voor een beter begrip hiervan dienen wij eerst in te gaan op de embryologie van het oog, waarbij, gezien de mesodermale theorie van Weve, de rol van het mesoderm speciaal de aandacht verdient.

Vlak vóór de ora serrata ontstaan in de retina vouwen, welke zich ontwikkelen tot het corpus ciliare (fig. 12), uit het epitheel waarvan de zonula ont-

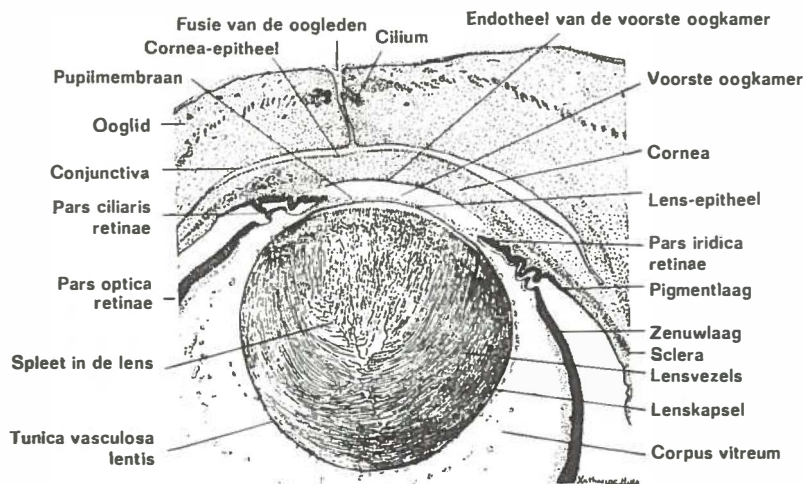


Fig. 12 Menselijke oogbol en oogleden op de leeftijd van drie maanden (longitudinale doorsnee).

springt, en die dus ook ectodermaal van oorsprong is. Nog meer naar voren ontwikkelt zich de zenuwlaag van de retina tot binnenkant van de iris tot aan de rand van de oogbeker, en de pigmentlaag van de retina vormt de buitenkant van de iris tot aan de rand van de oogbeker (fig. 12, 13 en afb. 15).

Uit het mesoderm worden gevormd: de cornea, de sclera, de chorioidea, de externe oogspieren, de conjunctivae, de orbita, de circulaire spiervezels van het corpus ciliare, de tunica vasculosa lentis en het irisstroma. Het stroma van de

iris en het corpus ciliare ontstaan uit de lamina iridopupillaris, een mesoderm-laag tussen de lens en de voorste oogkamer, waaruit ook de irisvaten voortkomen, o.a. de membrana pupillaris (het voorste deel van de tunica vasculosa lentis (fig. 12).

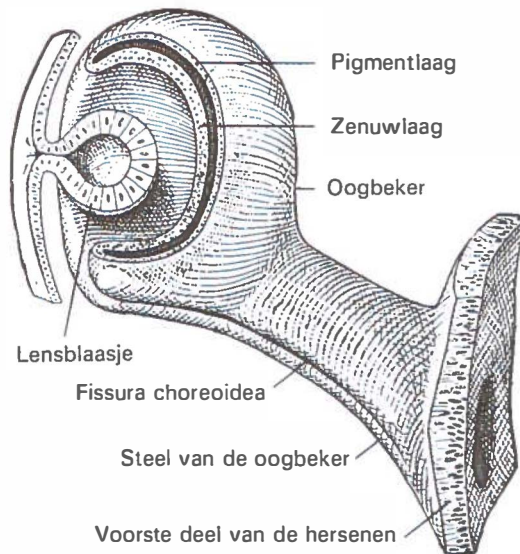


Fig. 13 Ontwikkeling van de oogbeker.

Hoewel dus de lens, de zonula, het corpus ciliare, de m. dilatator pupillae en een deel van de iris ectodermale vormsels zijn, geloven de meeste auteurs aan een stoornis in de ontwikkeling van het mesoderm als oorzaak van de oogafwijkingen bij het syndroom van Marfan, zodat wij eerst deze mesodermale theorie en de haar steunende embryologische en pathologisch-anatomische vondsten zullen behandelen en hierna pas andere pathogenetische beschouwingen.

In het algemeen legt men ter verklaring van de afwijkingen aan de lens en de zonula, en van de hypoplasie van de m. dilatator pupillae, de meeste nadruk op een stoornis in de tunica vasculosa lentis. Ter verduidelijking volgt hier een kort overzicht van de ontwikkeling hiervan (13, 374, 451 en 526, Ida Mann en Wessely).

Bij een embryo van 24 mm (acht weken) is de gehele lensaanleg reeds door mesoderm omgeven. Mesenchymcellen, die met het mesoderm van de schedel samenhangen, vormen een laag tussen het ectoderm en de oogblaas (afb. 15). Reeds van het 6 mm (ruim 4 weken) stadium af, groeien bloedvaten door de

oogbekerspleet in het binnenste van de oogbeker. Hier ontstaat een dicht vaatwerk, dat zich deels in het glasvocht vertakt (*vasa hyaloidea*) en deels ontwikkelt tot de *tunica vasculosa lentis*, welke aan de *lensaequator* met het mesoderm buiten de oogblaas samenhangt (fig. 12 en afb. 16). De lens zelf is gedurende de gehele embryonale ontwikkeling avasculair. De *membrana pupillaris* (het voorste deel van de *tunica vasculosa lentis*) ontstaat, volgens Francheschetti (526), in de derde maand, voornamelijk uit vaten uit de streek van de iris, nl. de achterste, lange ciliairarteriën. Reeds in het 50 mm (11 weken) stadium, atrofieren de *vasa hyaloidea*. De grote, centraal gelegen, vaten (*arteriae centrales hyaloideae*) atrofieren later.

Normaliter moeten reeds in het 60 mm stadium (ruim twaalf weken), ter hoogte van de *lensaequator*, de capsulopupillaire vaten van de *tunica vasculosa lentis* verdwenen zijn, zodat de fibrillen van de ophangband naar de *lensaequator* kunnen groeien en zich kunnen hechten aan de hyaline lenskapsel. Dit kan men in het 65 mm stadium het eerst zien gebeuren. De *membrana pupillaris*, en de rest van de *tunica vasculosa lentis*, verdwijnen normaliter in het begin van de achtste maand. Pas in de tweede helft van de vierde maand groeit de iris vóór de lens (13).

Als bewijzen voor stoornissen in de regressie van de *tunica vasculosa lentis* vindt men vaak resten van het achterste deel hiervan in de vorm van pigmentneerslagen op de achtervlakte van de lens (302, 451 en 523), en tevens vaak resten van de pupilmembraan (302) en pigmentcysten in de achterste oogkamer (Purtscher).

Pigmentneerslagen op de lens kunnen ook het gevolg zijn van een bloeding of ontsteking, doch in de besproken gevallen was hiervoor geen aanwijzing (302, 451 en 523).

Wij vinden, ter verklaring van de lensdislocatie, twee zienswijzen die beide uitgaan van een stoornis in de regressie van de *tunica vasculosa lentis*:

1. Sommigen (Weve 539, Saint Martin 339 en Bakker 456) veronderstellen, dat een stoornis in de *tunica vasculosa lentis* óf aanleiding geeft tot een slechte voeding van de lens, waardoor deze in groei en ontwikkeling achterblijft en haar bolvorm (relatief grotere voor-achterwaartse diameter en kleinere aequatoriale diameter dan normaal) kan behouden, óf deze ontwikkeling mechanisch hindert. Argumenten voor een stoornis in de lens als primaire oorzaak van de dislocatie zijn:

A. de door Bakker gevonden tekenen van een ontwikkelingsstoornis van de lens (pag. 81);

B. de microsfaerische lensvorm is min of meer typisch voor zoogdieren en de foetus, en blijft min of meer behouden (Francheschetti 526);

C. de zonulavezels zijn vaak normaal van uiterlijk;

D. Breton (59) vond een maal kleine bolle lenzen in situ en zag pas later een dislocatie optreden. Ook Kohn (276), Lekieffre (314C) en wij vonden dit.

De zonulavezels zouden volgens deze eerste theorie ten gevolge van de lensafwijking uitgerekt worden en op één of meer plaatsen scheuren, met als gevolg een lensdislocatie. Door deze dislocatie scheuren de zonulavezels nog meer. Men vindt vaak gebroken, afgescheurde, met pigmentkorrels beslagen zonulavezels, of in een bepaald segment een ontbreken van deze.

2. Anderen (Schmid (451), Francheschetti (526), Kurz (286), Becker (35), Lutman (311), Lloyd (306) en Vogt (523)) geloven, dat een stoornis in de ontwikkeling of een vertraagde regressie van de tunica vasculosa lentis,¹ al naar gelang hun intensiteit en hun localisatie, aanleiding geven tot een stoornis in aanleg en/of insertie der zonulavezels. Men kan een stoornis vinden in de zonula-aanhechting aan de lens en ook een aanhechting van de zonula aan de iris.

Het wordt algemeen aanvaard, dat een (gelijkmatige) trek van de zonula nodig is voor de groei van de lens. Bij een sectorvormige a- of hypoplasie van de zonula of een experimentele verwijdering van een deel ervan, kan een lensdislocatie naar hetero-lateraal, een microsfaerofakie of een lenscoloboom ontstaan (Wessely).

De lensdislocatie is volgens deze auteurs het gevolg van een ongelijkmatige trek van de zonula aan de lens. Ook zonder zichtbare veranderingen aan de zonulavezels kunnen deze toch plaatselijk uitgerekt of primair te lang zijn (Ida Mann). Het vrij frequente vóórkomen van een normaal uitziende zonula zou dus niet tegen deze theorie behoeven te pleiten. Het vinden van een microsfaerofakie zou evenmin een argument zijn tegen de theorie van Schmid c.s., daar zij kan ontstaan door een verminderde trek van de zonula aan de lens, aangezien bekend is dat de lens dan kleiner kan worden.

Deze groep ziet de microsfaerofakie dus vooral als een secundair verschijnsel. Marchesani (331) gelooft zelfs, dat de congenitale lensdislocatie en de microsfaerofakie twee verschillende toestanden zijn. Bij de congenitale lensdislocatie zou de lens minder klein en bol van vorm zijn dan bij de microsfaerofakie. Kogellenzen kunnen volgens hem echter wel tot een lensdislocatie leiden.

Lisch (303) vond regelmatig kogellenzen bij het syndroom van Marfan bij zijn negen patiënten, en hij meent, in tegenstelling tot Marchesani, dat deze lensvorm bij de congenitale lensdislocatie normaliter voorkomt.

Vooraf ter plaatse van de oogbeperspleet, dus aan de onderkant van de lens, treden vaak stoornissen op in de tunica vasculosa lentis; derhalve heeft de lensdislocatie meestal plaats naar boven, terwijl de meest frequente zogenaamde „typische lenscolobomen” ook onder worden gevonden, evenals de iriscolobomen.

Weve (541) verklaart de *hypoplasie van de m. dilatator pupillae* door voedings-

stoornissen van de iris, veroorzaakt door een persistentie van het mesoderm. Francheschetti (526) brengt hiertegen in, dat vaak een normale iris gevonden wordt en toch een miosis. Volgens Starke (475) wordt de m. dilatator pupillae in de zesde tot de zevende foetale maand gevormd door pigmentepitheel, dat voor zijn ontwikkeling afhankelijk is van het mesodermale irisstroma. Dus bij stoornissen in de ontwikkeling van het irisstroma ontstaat volgens hem een hypoplasie van de m. dilatator pupillae via afwijkingen in de ontwikkeling van het pigmentepitheel. Ook de retinavoeding is volgens hem afhankelijk van mesodermale weefsels, zodat ook in de retina bij het syndroom van Marfan soms veranderingen optreden.

Thaden (496) denkt, dat de zonulaverscheuring, met als gevolg een lensdislocatie, veroorzaakt wordt door een sterke uitrekking van de zonula door te sterke groei van de cornea die hij vergelijkt met de versterkte skeletgroei. Weve (539) zegt hierop echter, dat de megalocornea bij het syndroom van Marfan slechts in een klein percentage der gevallen voorkomt, en omgekeerd het syndroom van Marfan slechts zelden gevonden wordt bij patiënten met een megalocornea.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE AFWIJKINGEN IN DE LENS EN ANDERE DELEN VAN HET OOG BIJ HET SYNDROOM VAN MARFAN

De afwijkingen in de lens bij het syndroom van Marfan werden bij patiënten van Weve in beide ogen van twee jongens van resp. zestien en negentien jaar, die het klassieke syndroom vertoonden, bestudeerd door Bakker (546).

In de ogen van de eerste patiënt vond deze de volgende veranderingen:

1. De lens was klein en sfaeroïd, lichter en dikker dan normaal.
2. De kapsel aan de achterzijde was heel dun.
3. Buiten de kapsel aan de achterzijde lag een tamelijk goed ontwikkelde weefsellaag met goed gekleurde kernen, die hij beschouwt als een embryonale rest van mesoderm.
4. De zonulavezels hechtten zich over een brede zone aan de kapsel van de aequator, doch ook iets meer naar achteren.
5. De lensschors bestond uit irregulair verlopende vezels met vacuolen, en overal in deze dunne schorslaag lagen kernen van kernhoudende lensvezels verspreid, die deels pycnotisch en gezwollen, deels normaal waren. Verder lagen in de schorslaag, achter excentrisch, meerdere vacuolen die met eiwitachtige stof gevuld waren.
6. Midden achter was er een scheur in de schorslaag, die bijna tot de lenskern liep en begrensd werd door kernen van vezels die loodrecht op deze scheur stonden.

7. Het vezelverloop in de lenskern was irregulair, de vezels waren tamelijk regelmatig gevormd en kernloos.

In de ogen van de tweede patiënt waren de lenskernen normaal, ontbraken de scheur in de achterste lenskapsel en het embryonale weefsel, en waren de zonulavezels slecht ontwikkeld.

Bakker geeft de volgende verklaring:

De voeding van de lens moet na de afsnoering komen vanuit de oogkamer, waarbij de increta de gehele lens doorlopen van voren naar achteren en de excreta in omgekeerde richting (Dekking 133F), en vanuit de vasa hyaloidea, en een afwijking van deze laatste geeft een stoornis in de lensontwikkeling, vooral aan de achterkant van de lens. De meest opvallende afwijkingen waren, dat het lensepitheel, en ook de zonula-aanhechting zich voortzetten tot *achter* de aequator en dat lensvezelkernen voorkwamen tot bij de achterpool. Hij gelooft, dat onder invloed van mesodermale stoornissen een verstoring van de voeding, van, vooral het achterste deel, van de lens optreedt en dus de lensvezels die aan de aequator gevormd worden naar voren veel harder gaan groeien dan naar achteren, waardoor de lenskernen achter in de vezels komen te liggen. Hierdoor verplaatsen zich de lenskern, de aequator en de zonula-aanhechting relatief naar achteren, zodat de zonula overrekt wordt. Dit verklaart ook het dikker en minder breed zijn van de lens. De scheur in de schorslaag midden-achter zou overeenkomen met de gehele achterkant van de normale lens.

Deze zeer aannemelijk klinkende beschouwing van Bakker steunt sterk de theorie, dat een fout in de lensontwikkeling primair is in het proces van de dislocatie.

K. Lisch (302) vond, dat de verwijderde lens van een meisje van veertien jaar, dat typisch het syndroom van Marfan vertoonde, met bilaterale lensdislocatie en megalocornea, klein en kogelvormig was. De aequatoriale doorsnede was vijf mm, de sagittale vier mm, en het gewicht 120 mg. De kapsel was normaal, het epitheel hield kort voor de aequator op, en van een mooie, regelmatig gevormde kernenkrans was geen sprake. In de achterste lensvezels waren nog wel kernen te zien, in de voorste vrijwel niet. De lenzen waren, volgens Kallius, in ontwikkeling vergelijkbaar met die van een kind van zeven maanden (post partum).

D. Klein 1958, beschrijft bij een foetus van drie maanden ectopische onderontwikkelde lenzen, dus vóór de ontwikkeling der zonulavezels.

Buiten de afwijkingen aan de lens en de zonula komen bij het syndroom van Marfan echter ook aan andere delen van het oog veranderingen voor, waarover het beste overzicht verkregen kan worden door de beschrijvingen van het onderzoek van het gehele oog bij patiënten met het syndroom van Marfan door

resp. Dvorak Theobald (130), bij een patiënt van Rambar (421), Reeh en Lehman (422) en Weyers (551).

Dvorak Theobald onderzocht de ogen van een jongen van 30½ maand met bilaterale lensdislocatie, megalocornea en megaloglobus, zonder cardiovasculaire afwijkingen en met de typische habitusafwijkingen van het syndroom van Marfan. In de familie kwamen veel slechte ogen voor. Hij vond de volgende afwijkingen:

1. Een dunne cornea en sclera. De cornea-sclera trabeculae vertoonden openingen, zowel naar de voorkamer als naar het kanaal van Schlemm (fig. 14 en afb. 17).

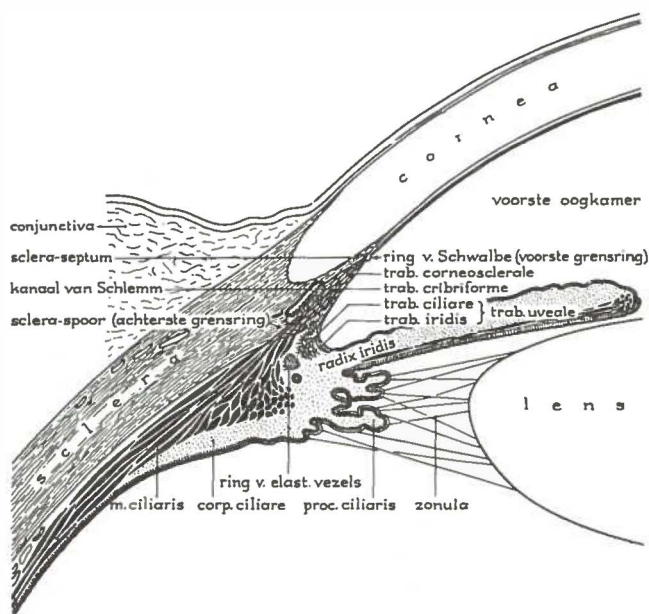


Fig. 14 Kamerhoek bij de mens.

2. Een nauw kanaal van Schlemm, waar de ooghoek nog vóór lag (normaal moet deze er op de zevende embryonale maand achter liggen).

3. Congenitale anomalieën van de kamerhoek, nl. een onvolledige scheiding van de iris van het trabeculum. De trabecula zijn filtersystemen, waardoor het vocht vanuit de oogkamers naar het kanaal van Schlemm kan vloeien om van hieruit in de venen opgenomen te worden. Zij bestaan uit collagene vezels met ook enige elastische vezels, en bevatten mucopolisacchariden.

4. De iris was niet geplooid en de voorvlakte ervan was irregulair door cel-ophopingen.

5. Een accessoire m. obliquus superior.
6. De m. dilatator pupillae was niet gevormd en de sfincter pupillae wél. (De eerste begint zich normaliter in de zesde maand te ontwikkelen, de tweede in de vierde maand). Over het pigmentepitheel lag een homogene, helderrood kleurende substantie.
7. Het pars iridis retinae was slechts gepigmenteerd in de mediale helft (pigmentatie hiervan begint in de derde maand aan de pupilrand, en bereikt in de zevende maand normaliter het corpus ciliare).
8. Een onderontwikkeld, klein, plat corpus ciliare met weinig circulaire spiervezels (normaal verschijnen deze in de zesde maand).
9. Uitgaande van het ongepigmenteerde epitheel van de achtervlakte van de iris, werden vezels gevonden, die leken op het ligamentum suspensorium en op de zonula, doch dikker waren.
10. De processu ciliares waren klein en gering in aantal.
11. De chorioidea was dun, vooral aan de achterzijde. De retina en de nervus opticus waren normaal. De lens was klein en bolvormig.
12. De zonulavezels waren lang en gegolfd (ontwikkelen zich normaal in de derde tot de tiende maand).

Dvorak Theobald ziet als oorzaak van de oogafwijkingen een stoornis in de ontwikkeling van de pigmentcellen van de pars iridis retinae, welke zou leiden tot een slechte plaatsing van de hoek van de voorste oogkamer, slechte ontwikkeling van het corpus ciliare, verlenging der zonulavezels en hierop volgende lensdislocatie (516).

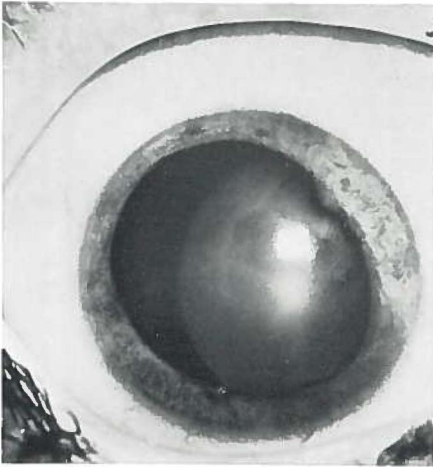
Hij gelooft, dus, gezien de aard der afwijkingen (zie opmerkingen tussen haakjes) in een remming van de mesodermontwikkeling in het oog in de vijfde tot de zesde maand. Ook Burian (79) gelooft, dat de stoornis bij het syndroom van Marfan dan ontstaat, terwijl Young (257) meent dat de lensdislocatie ontstaat in de derde tot de vierde maand van het foetale leven.

Weijers (551) onderzocht de ogen van een kind van negen weken met duidelijke habitusafwijkingen van het syndroom van Marfan, een iridodonesis, miosis, een open ductus Botalli, een open foramen ovale en een mucoïde degeneratie van de aortamedia.

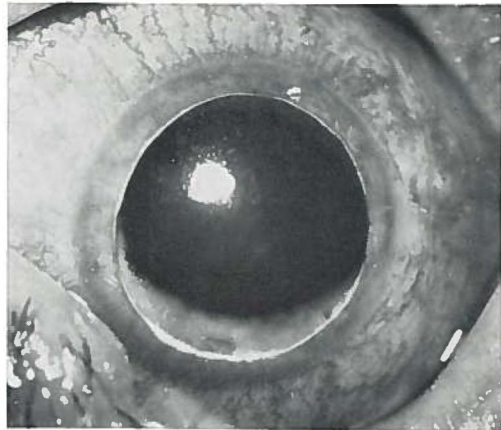
In de familie kwam het syndroom van Marfan niet voor. Weijers vond een beiderzijds ontbreken van het kanaal van Schlemm. In de kamerhoek was er een „Auflockerung des Gewebes im Sinne eines Trabekelsystems”. Het stroma van de iris was sterk verdund en slechts in het pupillaire deel, waar zich ook een normale sfincter bevond, weer normaal van aspect. In het ciliare deel bestond het uit het retinablad, waaraan duidelijk een ongepigmenteerd en een gepigmenteerd deel herkenbaar waren, en uit een laag stevig verbonden bindweefsel-



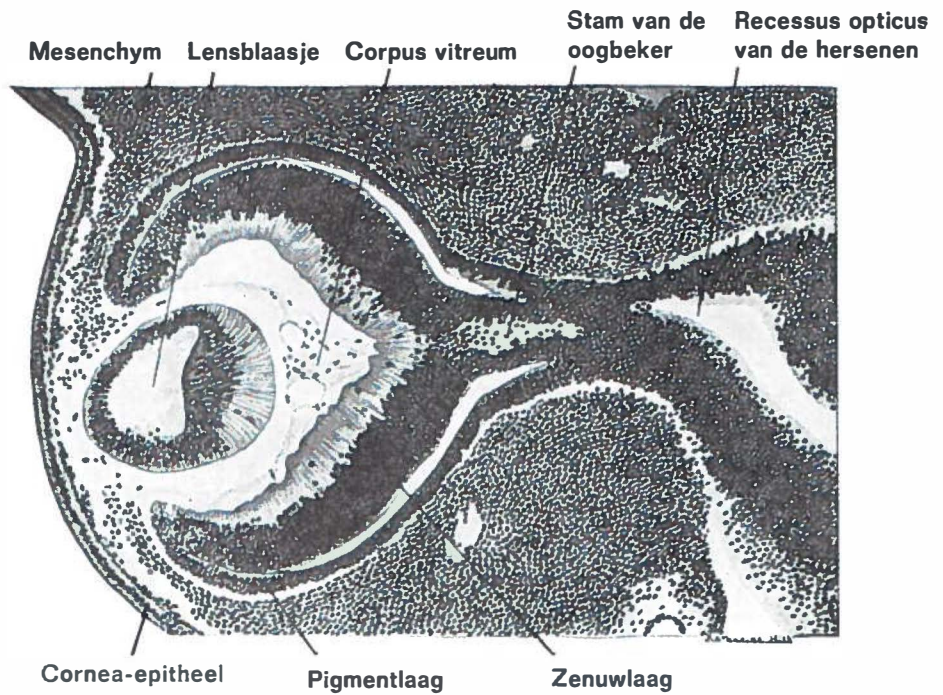
Afb. 12 Aneurysma dissecans aortae met dubbelcontour.



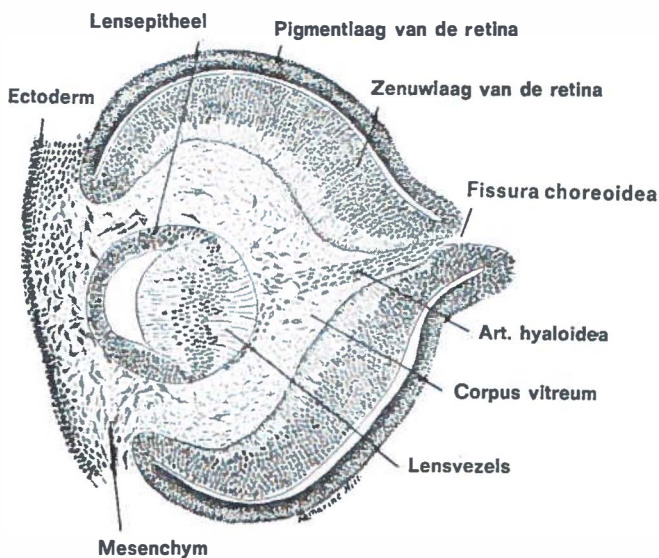
Afb. 13 Subluxatie van de lens. Zeer hard afgedrukt, om de nauwelijks zichtbare lensrand beter te doen uitkomen.



Afb. 14 Luxatie van de lens in de voorste kamer. Onderaan ziet men de irisrand door de lens heen; meer naar boven zit de lens in de pupil geklemd. Acut glaucoom. Het corneachagrin is om de lichtreflex heen duidelijk te zien.



Afb. 15 Ontwikkeling van de oogbeker.



Afb. 16 Ontwikkeling van het menselijk corpus vitreum (oogbeker in 12 mm stadium – longitudinale snede).

cellen, waarvan de dikte vaak nog minder was dan die van het retinablad. Een voorste grenslaag van de iris was niet herkenbaar.

Reeh en Lehman (422) vonden bij een man van 25 jaar met megalocornea, de typische habitusafwijkingen van het syndroom van Marfan en een aneurysma dissecans, in grote lijnen hetzelfde als Dvorak Theobald, doch het kanaal van Schlemm was normaal van grootte en positie. In de filtratiehoek troffen zij multiële irisuitlopers en strengen aan, die liepen van de voorkant van het trabeculum naar de iris, evenals het ligamentum pectinatum, dat normaal voorkomt bij lagere vormen, een open netwerk in de kamerhoek vormend dat een communicatie toelaat tussen voorkamer en kanaal van Schlemm (fig. 14 en afb. 18–22). In sommige van die grote irisuitlopers lagen in het oog vallende vaten. De irisbasis was aan één kant meer naar achteren verplaatst, door druk van de geluxeerde lens op de processus ciliares, waardoor de kamerhoek groter werd.

Het irisoppervlak toonde niet de normale crypten en doorzichtigheid. Er was geen iris colorette (een onregelmatige lijn, die de irisvoorvlakte verdeelt in een pupillair en een ciliair deel). Vele van de irisvaten waren gehyaliniseerd met endotheelproliferatie. Het pigmentepitheel van de iris was atrofisch en vertoonde een cystoïde degeneratie. In sommige delen van de periferie was er een ontbreken van het pigment in de buitenste lagen.

De m. dilatator pupillae was sterk hypoplastisch. De dikte van de sfincter pupillae was iets afgenomen. Het corpus ciliare was klein en plat met weinig circulaire spiervezels. De processus ciliares waren gering in aantal, dun en naar achteren gericht, waarbij zij haast tegen het pars plana leken te liggen. Zij toonden vrijwel alle een hyalinedegeneratie van het pigmentepitheel, of dit laatste ontbrak geheel. De zonulavezels waren dun, irregulair gerangschikt, vrij zwaar beladen met pigmentgranulae en gebroken. De lens was klein, partieel opaak, sferoïd, en de buitenste vezels ervan waren gefragmenteerd en gevacuoliseerd. De sclera was dunner dan normaal. De chorioidea was licht atrofisch met verspreide depigmentatie van het aangehechte retinapigmentepitheel. De vena centralis retinae was verdikt met hyalinisatie van de wand en endotheelproliferatie. De retina toonde een lichte depigmentatie, doch verder geen afwijkingen. De zenuwschede van de nervus opticus toonde een proliferatie van de arachnoidea met verspreide lamellaire lichaampjes.

Bergstrand (39) vond bij een patiënt met het syndroom van Marfan alleen het ontbreken van de m. dilatator pupillae, een verdunning van de sclerae, lensluxatie bilateraal, doch verder geen afwijkingen.

Bertrand (40) vond alleen bilaterale lensdislocatie en een weinig ontwikkelde sclera, doch verder geen afwijkingen.

Fabre (147) vond geen afwijkingen (hij vermeldde niet of deze patiënt een bi-

laterale lensdislocatie had). Sautter (475) vond alleen het ontbreken van de m. dilatator pupillae.

Burian (79) onderzocht nog eens speciaal de kamerhoek van enige ogen van patiënten met het syndroom van Marfan en vond als voornaamste afwijkingen:

1. ligamentum pectinatum vezels, dik en irregulair verlopend en met grote openingen erin (Fontanaruimten);
2. onregelmatige rangschikking der corneasclera trabeculae;
3. abnormaliteiten in de positie en de vorm van het kanaal van Schlemm;
4. lang, dun corpus ciliare;
5. slecht ontwikkelde m. ciliaris;
6. ontbreken van een connectie tussen deze m. ciliaris vezels en trabekel-systeem en scleraspoor.

Al deze afwijkingen zijn min of meer typisch voor de ogen van lagere vertebraten, doch kunnen ook gevonden worden bij myopie.

Op de bevindingen van Dvorak Theobald en Reeh en Lehman goed aansluitend zijn de vondsten bij gonioscopisch onderzoek van patiënten met het syndroom van Marfan door Burian (79) en van Noorden (375): Bij alle patiënten met het syndroom van Marfan die Burian onderzocht, en bij de twaalf patiënten die van Noorden zag, waarvan er acht een bilaterale lensdislocatie hadden, vonden zij de volgende afwijkingen:

1. Opvallend gepigmenteerde, dicht opeen liggende ligamentum pectinatum vezels, die van de iriwortel uitgaande, de ooghoek overbruggen en een insertie vonden in het voorste deel van de trabeculaire zone (het filtratiedeel van de kamerhoek) o.a. in het corpus ciliare en de scleraspoor, en ook wel meer naar voren tot aan de lijn van Schwalbe (fig. 14 en afb. 18-22). Deze ligamentum pectinatum vezels komen normaliter alleen voor bij lagere diersoorten.

2. Irisuitlopers: al of niet gepigmenteerde strengen van uveaweefsel, die de ooghoek niet overbruggen, doch langs de wand ervan liepen en eindigden in het corpus ciliare.

3. Heuveltjes bij de wortel van de iris, soms met een gekronkeld vaatje of een pigmenthoopje op de top, corresponderend met kleine bruine eilandjes van pigment op het trabeculum, waardoor de gedachte gewekt werd, dat hier ook deze, de kamerhoek overbruggende, strengen hadden bestaan in een vroeger ontwikkelingsstadium.

4. Het perifere deel van de iris was haardgewijs verdund, had een irregulaire structuur en was hypoplastisch.

5. De iriwortel was zeer slecht ontwikkeld en dun, en had een irregulaire insertie aan het corpus ciliare.

6. Soms bestonden abnormale, circulair verlopende, vaten op het corpus ciliare of op de wortel van de iris, waarschijnlijk afkomstig uit een deel van de cir-

culus iridis major, en ook radiaal verlopende vezels in die heuveltjes, waarschijnlijk afkomstig uit radiale irisvaten (afb. 18–22).

Er bestaat een evenredigheid tussen de ernst van de kamerhoekafwijkingen en de afwijkingen in de zonula en de lens. Bij lensdislocatie werden meestal ook de ligamentum pectinatum vezels gevonden, en zonder lensdislocatie alleen de andere afwijkingen.

Embryologisch worden de ligamentum pectinatum vezels en de irisuitlopers gezien als een uiting van een incomplete atrofie van het mesodermale weefsel, of van een stoornis in de ontwikkeling van de voorste oogkamer, waarbij het mesoderm zich normaliter in twee lagen zou splitsen (Burian).

De vondsten van van Noorden zijn volgens McKusick (325) niet pathognomisch voor het syndroom van Marfan, en ook Burian en van Noorden zelf geven aan, dat men deze afwijkingen ook af en toe bij normalen vindt en vrij vaak bij een zware idiopathische scoliose, het idiopathisch genu varum, de ziekte van Perthes, de ziekte van Osgood-Schlatter, bij het afglijden der bovenste femoraal epifysen en bij een myopie van meer dan vijf dioptrieën.

Door anderen (Ida Mann) wordt een bezwaar gemaakt tegen de theorie, dat de oogafwijkingen berusten op een zuiver mesodermale stoornis, vooral omdat de meest opvallende afwijkingen zetelen in de ectodermale lens en de zonula. Sommige auteurs (Lavoie (239), Zeeman (555), Seefelder, Hess en van Hippel (555)) zoeken de oorzaak in een stoornis van het corpus vitreum.

Het primaire corpus vitreum wordt gevormd uit ectodermale elementen van de binnenkant (zenuwlaag van de retina) en de buitenkant (pigmentlaag van de retina) van de oogbeker (afb. 16). De normale regressie van het primaire corpus vitreum treedt in het 35 mm stadium (\pm negen weken) op, waarbij o.a. de vasa hyaloideae atrofieren. Ook het secundaire corpus vitreum ontstaat hierna uit de retina, waarbij het primaire verdrongen wordt naar het centrum van het oog (kanaal van Cloquet). Het tertiaire corpus vitreum ontstaat in de derde maand uit het neuro-epitheel van de retina in de ciliairstreek, waaruit ook de zonulavezels ontstaan (293 en 526). Het glasvocht en de zonulavezels zijn dus wel zeer nauw verwant.

Zeeman (555) onderscheidt de primaire glasvochtvezels in:

1. de meridionale, lopend van de buitenkant van de oogbeker om de oogbekerrand heen langs de lens naar de holte van de oogbeker;
2. de radiaire, die aan de binnenkant van de oogbeker ontspringen (fig. 15).

Hij zoekt een oorzaak voor de lensdislocatie in een regressiestoornis van deze primaire glasvochtvezels, dus o.a. van de vasa hyaloideae.

De bovengenoemde auteurs, behalve Lavoie, vonden bij het bestuderen van ogen met ectopia lentis et pupillae (geen Marfan) strengen die van het irisvoor-

blad en de pupilrand naar achteren liepen en de pupilrand van de iris omstulpen. Zeeman beschrijft als zodanig abnormaal insererende zonulavezels. Deze ontsprongen in het corpus ciliare en insereerden aan de achterkant van de pro-

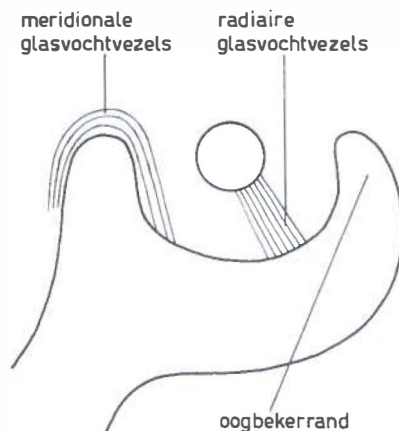


Fig. 15 Soorten glasvochtvezels.

cessi ciliares, de voorvlakte van de iris, de achtervlakte van de iris, het pars plana van het corpus ciliare en aan de buitenste verdikte glasvochtlaag vlak bij de ora serrata.

Volgens hem zijn dit geen normale zonulavezels, doch omgevormde, persistente, primaire, meridionale glasvochtvezels, die ook door hun insertie aan de achterkant van de processi ciliares de oorzaak zouden vormen van het naar achteren gericht zijn hiervan. Hij vond ook glasvochtstrengen die het laterale deel van de voorkamer opvulden.

Ook de, zich met Gieson roodkleurende, vaak in de vezels liggende celconglomeraten, die verspreid lagen in de achtervlakte van de iris, bij het corpus ciliare, in de voorste oogkamer en op de retina (ermee verbonden), beschouwt Zeeman als persisterend mesoderm of als persisterende primaire glasvochtfibrillen, met oogbekercellen.

Deze primaire glasvochtfibrillen zijn normaliter allang verdwenen voordat vaten en mesenchym zich in de oogbeker gaan ontwikkelen. Hij gelooft dus, dat de stoornis in een veel vroeger stadium plaats heeft en dat de stoornis in mesenchym, secundair en tertiair corpus vitreum, corpus ciliare en zonula slechts secundair is.

Seefelder beschrijft een van de pupilrand uitgaande streng, die in het begindeel uit vaten, bindweefsel en talrijke pigmentcellen bestaat, steeds smaller wordt en overgaat in glasvochtfibrillen en zonulavezels. De vaten uit die streng

kwamen uit irisvaten en vasa hyaloideae en hingen samen met de membrana pupillaris persistens. De pigmentcellen waren duidelijk afkomstig uit het pigmentepitheel van de retina.

Von Hippel meent, dat een vat dat een verbinding vormt tussen de tunica vasculosa lentis en het de oogbeker omgevende mesoderm, persisteert.

Hess gelooft aan het persisteren der vasa hyaloideae. De opvattingen van Von Hippel, Hess en Seefelder verklaarden echter niet het naar achteren gericht zijn van de processu ciliares en de abnormale zonula-insertie.

In hun gevallen en in die van Zeeman waren de lenzen klein en bol.

Ook Lisch (558) beschrijft bij de ectopia lentis et pupillae een streng die van de pupilrand uit loopt naar het pars plana van het corpus ciliare, de iris omstulpt en in haar begindeel bestaat uit irisstroma en vaten, en verderop uit glasvocht en zonulafibrillen. Hij vond in het pupilgebied resten van de pupillairmembraan, en gelooft dus aan persisteren van de tunica vasculosa lentis, en niet aan het persisteren van primaire glasvochtvibrillen, zoals Zeeman, o.a. wegens het frequent vóórkomen van de persisterende pupillairmembraan, die daarmee niet verklaard kan worden.

Volgens Manschot (526) ontstaat er bij een retentie van het primaire corpus vitreum echter een heel ander beeld met meestal unilaterale troebelingen, microphthalmus, troebeling van de lenzen door een ruptuur van de achterste lenskapsel, en soms lens- en/of pupilectopie, colobomen van de iris of van de nervus opticus.

Lavoie (293) denkt aan een stoornis in het tertiair corpus vitreum, waaruit volgens hem in de derde maand de zonulavezels ontstaan.

Kirby (260) ten slotte verdedigt de mesodermale theorie als volgt: Gedurende de ontwikkeling van het tertiair corpus vitreum en van de – dus ectodermale – zonula, gaat mesoderm de zonulavezels en het corpus vitreum bekleden. Met Mallory's „triple stain” kleuren zich de glasvochtvibrillen en de zonulavezels als bindweefsel. Hij meent dus dat de zonula en het corpus vitreum zowel van ectodermale als van mesodermale oorsprong zijn (Ida Mann denkt dat ook). Hij meent nu, dat de lensdislocatie op dezelfde manier verklaard kan worden als de aorta-afwijking, nl. door een abiotrofie van het elastisch bindweefsel, die manifest wordt in de periode dat mesodermale elementen toegevoegd worden aan de zonula en het corpus ciliare.

Samenvattend blijkt de pathogenese der oogsymptomen nog niet erg duidelijk. Misschien dat in de toekomst een structurele of histochemische overeenkomst gevonden wordt tussen bepaalde delen van het oog en de media van de aorta, waardoor een uniforme verklaring gevonden wordt voor de veranderingen die in beide plaats hebben.

Er pleit ons inziens wel veel voor een mesodermale stoornis als grondslag voor de, zich dus niet tot de lens en de zonula beperkende, oogafwijkingen.

Therapie van de oogafwijkingen

Allereerst kan men door preventieve maatregelen trachten te voorkomen, dat er een lensdislocatie ontstaat. Het is namelijk bekend, dat reeds een gering trauma, zoals een slag op het hoofd, hiertoe kan leiden (55 en 344), hetgeen uiteraard moeilijk is te voorkomen, doch een sterke fysieke inspanning, en met name duiken, is in dit opzicht zeer riskant (145) en moet worden verboden.

Als de dislocatie er een maal is, lijkt een voortdurende controle zeker aangegeven, daar hierdoor een onnodig sterk visusverlies, met name een amblyopie, kan worden voorkomen.

Men kan trachten de visus te verbeteren door gebruik te maken van het afake deel van de pupil (554).

Het grote gevaar van de lensdislocatie is het ontstaan van een glaucoom, vooral bij dislocatie naar de voorste oogkamer, en van een ablatio retinae.

G. Meijer (344), Dubois en andere Nederlandse oogartsen schrijven zulke patiënten permanent pilocarpine voor om de lensdislocatie naar de voorste oogkamer te voorkomen, en tegen een eventueel reeds bestaande drukverhoging.

E. Meijer (342) beveelt een decompressie aan als de voorste oogkamer bij een lensdislocatie duidelijk kleiner wordt, tenzij er al een glaucoom is.

De meeste auteurs (40, 231, 308, 344, 422, 452, 516, 535 en 554) willen bij deze patiënten slechts een oogoperatie verrichten als er een zeer slechte visus, een glaucoom, een ablatio of een progressieve dislocatie (314C) is. Lloyd (308) gelooft dat iedere operatie aan deze ogen extra gevaarlijk is, wegens hun foutieve bouw en hun verminderde vitaliteit. Hij en de genoemde groep oogartsen kwamen tot hun behoudend standpunt op grond van de slechte operatieresultaten.

Vooraf na de lensextractie zagen zij namelijk vaak een ablatio, glaucoom, glasvochttroebeling of verlies van glasvocht optreden. Bovendien hadden zij, met name doordat de pupil nauw is en de lens klein en slecht gefixeerd, veel moeite met hun discisies. Deze moesten dus, mede gezien de slechte resorptie, nogal eens herhaald worden, en dientengevolge zagen zij erna vaak iridocyclitis optreden.

Lekieffre (314C) maakt onderscheid tussen de groep patiënten onder de twintig jaar – bij wie hij een extractie, wegens het bestaan van het ligamentum hyaloidocapsularis van Wieger, gecontraïndiceerd acht, en dus meent dat een discisie is aangewezen – en de groep boven de twintig jaar, bij welke hij een

intracapsulaire extractie doet met enzymatische zonulolysis. Een lensluxatie in het glasvocht opereert Lekieffre alleen als er een verhoogde druk in het oog is ontstaan.

Reeh (422) en Lavoie (293) wijzen er nog op, dat het slecht ontwikkelde corpus ciliare soms postoperatief te weinig oogvocht kan afgeven, met als gevolg een hypotonie en een verlies van het oog. Ook na een goed geslaagde operatie aan de lens wordt men nog wel eens teleurgesteld in het resultaat, doordat er een partiële amblyopie bestond.

Choyce (92), Kravitz (283) en Pahva (417) nemen daarentegen een veel actiever standpunt in en pleiten voor een vroege operatie. Zij wijzen er op, dat de losse lens het glasvocht prikkelt en tot degeneratie van de chorioidea en de retina aanleiding kan geven, wat predisponeert tot het ontstaan van een ablatio. Bovendien menen zij, dat de operatieve resultaten zo slecht waren doordat er vaak een te kleine opening in de lenskapsel gemaakt werd, met als gevolg dat meerdere discisies nodig waren, hetgeen een grote belasting is voor het slecht ontwikkelde corpus ciliare en de zonula. Tevens geloven zij niet, dat de frequentie van het optreden van een ablatio of een glaucoom postoperatief groter zou zijn dan spontaan.

Zij pleiten voor een discisie na een ruime snee volgens de „tweenaaldmethode” waarbij om beurten de éne naald gebruikt wordt als fixator en de andere als discisor, waarmee wordt gesneden in de richting van de eerstgenoemde naald. Hierdoor zouden de trek aan het corpus ciliare en de laedering van het glasvocht verminderd worden.

Voordat meer over de resultaten van deze methode bij deze patiënten bekend is, lijkt ons het conservatieve standpunt van het zo laat mogelijk toepassen van een discisie of lensextirpatie aan te bevelen. Misschien dat de resultaten fraaier worden als men in plaats van met het mes met chemische middelen de lens goed kan attaqueren en eventueel zelfs hierna kunstlenzen kan inplanen (Ridley, Strampelli, Binkhorst).

Hoofdstuk VI

HABITUSAFWIJKINGEN

Bij het syndroom van Marfan vindt men een aantal afwijkingen die de uiterlijke habitus van de patiënt bepalen. Deze afwijkingen zijn gelocaliseerd in het skelet, het spierstelsel, de gewrichtskapsels, de ligamenten en het subcutane vet. Hoewel deze afwijkingen uiteraard in zeer wisselende mate bij de verschillende patiënten kunnen voorkomen, worden zij in de regel in de literatuur als één symptomengroep samengevat en wel meestal als „skeletafwijkingen”. Kortheidshalve zullen wij in het vervolg, wanneer er sprake is van afwijkingen die in dit symptomengroep thuishoren, deze aanduiden als „habitusafwijkingen”, welke term wij juister achten. De voornaamste symptomen die in deze groep thuishoren zijn:

1. Naar distaal toenemende verlenging en versmalling van de botten der extremiteiten, leidend tot een vergroting van de lengte en een vaak nog sterkere vergroting van de spanwijdte
2. Arachnodactylie en andere contracturen
3. Dolichocéfalie
4. Lang, smal, oud-uitziend gelaat
5. Hoog, smal gehemelte
6. Irreguliere inplanting der tanden
7. Prognathie
8. Grote, slappe oren en soms stoornissen in het gehoor
9. Pecten excavatus of carinatus
10. Scapulae alatae
11. Lange, smalle, afgeplatte thorax
12. Afwijkingen aan de wervelkolom
13. Genu valgum of recurvatum en een hoogstand of een gemakkelijke verplaatsbaarheid der patellae
14. Een calcaneusspoor
15. Afwijkingen in de stand der voeten
16. Slappe banden en overbeweeglijke gewrichten
17. Slecht ontwikkeld spierstelsel
18. Slecht ontwikkeld subcutaan vet
19. Diastase der muscoli recti abdominis, haemorrhoiden en herniae
20. Veranderingen in de structuur of in de leeftijd van het skelet

21. Minder vaak voorkomende afwijkingen zijn:

A. Zwemvliesvorming

B. Cubiti valgi

Sinclair (462) verdeelt de „skeletafwijkingen” in twee groepen, nl. groep a: de afwijkingen die bij het syndroom van Marfan behoren, en groep b: de afwijkingen die er incidenteel bij voorkomen. Hij geeft hiervan het volgende overzicht (tabel 7):

Tabel 7 Skeletafwijkingen bij het syndroom van Marfan volgens Sinclair

Skeletonderdeel	Groep a	Groep b
<i>Schedel</i>	dolichocéfalie, misvorming van de sella, hoog, smal gehemelte.	uitpuilende ossa frontalia, prognathie, abnormale plaatsing van het uitwendige oor, onregelmatige tand- inplanting.
<i>Cervicale wervelkolom</i>	verlies van de normale kromming.	spina bifida, fusie van wervellichamen.
<i>Thoracale wervelkolom</i>	kyfose, skoliose, rotatie, afglijden der wervellichamen, compressiefractuur, osteochondrale dystrofie.	epifysitis.
<i>Lumbale wervelkolom</i>	spondylolisthesis, verandering van de vorm der wervellichamen.	spina bifida.
<i>Bekken</i>	distorsie, sclerose der sacroiliacaal gewrichten.	heupdysplasia, congenitale fusie der sacroiliacaal gewrichten.
<i>Thorax</i>	pecten excavatus, pecten carinatus, unilaterale deformiteit.	een opening in het sternum door een stoornis in de fusie van de verschillende delen ervan.
<i>Armen</i>	arachnodactylie, overbeweeglijke gewrichten.	syndactylie, ongelijke grootte der scapulae.
<i>Benen</i>	afglijden der epifysen, hoogstand der patellae, lange en onstabiele voeten, talipes equinovarus, varus- en valgusstand van knie en enkel.	deformiteit van de distale falangen.

Wij zijn het met deze indeling niet geheel eens, zoals verderop zal blijken.

1. VERLENGING DER EXTREMITEITEN

Meestal is de lichaamslengte groter dan normaal door een symmetrische, naar distaal toenemende, verlenging van de onderste extremiteiten. Door hetzelfde proces in de armen neemt de spanwijdte meestal zodanig toe, dat zij de lichaamslengte meer dan normaal overtreft, zelfs bij de patiënten bij wie geen verkrommingen aan de wervelkolom te constateren zijn. In de eerste tien levensjaren, waarin de extremiteiten normaliter relatief kort zijn, is dit bijzonder opvallend. De lichaamslengte hoeft echter niet vergroot te zijn; zij kan zelfs kleiner zijn dan normaal (65, 159, 257 en Zuber, 1930).

Bij 59,2 procent van de normale volwassen mannen is de spanwijdte groter dan de lengte, doch slechts in 9,3 procent meer dan 7,62 cm (3 inch) groter (Pearson en Lee, 1902). Volgens Buist (1958) is dit laatste slechts in 12,5 procent het geval.

Bij 20,8 procent van de normale volwassen vrouwen is de spanwijdte groter dan de lengte en slechts in 1,8 procent meer dan 7,62 cm (3 inch) groter (462).

Tot het tiende jaar is, blijkens metingen in Europa, de spanwijdte kleiner dan de lengte, hetgeen het duidelijkst is op het vierde tot vijfde jaar. Nadien is de spanwijdte meestal blijvend groter, vooral bij mannen, doch na het vijftigste jaar neemt zij weer af, evenals de lengte, doch sterker dan deze (364B). Volgens Sinclair (462) is er tot nu toe geen zeker geval van het syndroom van Marfan bekend, waarbij de spanwijdte kleiner was dan de lengte, hetgeen wij wél vonden.

Volgens Versé (516) mag normaliter bij de volwassene de spanwijdte hoogstens zes cm groter of kleiner zijn dan de lengte.

Als men de abnormale vergroting van de spanwijdte ten opzichte van de lichaamslengte, of die van de lichaamslengte zelf, bij een patiënt niet aantreft, blijkt deze vaak te stammen uit een familie van kleine, gedrongen mensentypen, waartussen hij dan, wat dit betreft, toch weer opvalt. Dit toont het belang van een familie-onderzoek bij zulke patiënten aan. Bij pycknici is het, als men de patiënt alleen ziet, vaak moeilijk de diagnose dolichosténomélie te stellen, en hiertegenover staat, dat sommige rassen normaal al zeer lange ledematen hebben.

Belangrijker dan de absolute lengte zijn de lengteverhoudingen van het skelet. Het blijkt dat, hoe distaler men komt, hoe meer de botten relatief verlengd en versmald zijn.

Young (257) zegt hierover het volgende: „De metacarpalia en metatarsalia zijn meestal, ook relatief, minder verlengd dan de vingers en tenen. De vingerlengte is, ook relatief, ten opzichte van de lichaamslengte vergroot, evenals de hand- en de voetlengte. De vingers lopen spits toe, wat nog geaccentueerd wordt door de geringe ontwikkeling der weke delen. De onderarm is relatief meer verlengd dan de bovenarm, en het onderbeen meer dan het bovenbeen.

Er bestaat dus een naar distaal toenemende verlenging van de botten der extremiteiten.” De terminale falanx vond Young, en ook Zaidi (554), relatief het meest verlengd.

Burch (75) zegt eveneens, dat de extremiteiten absoluut langer zijn in vergelijking met die van personen van gelijk geslacht en leeftijd, doch ook relatief ten opzichte van de lichaamslengte.

Door hun lange benen geven de patiënten vaak de indruk op stelten te lopen en zien er dikwijls onhandig uit (394). Een van mijn patiënten werd door zijn schoolvriendjes kenmerkend „de ooievaar” genoemd.

Bij rechtopstaan met omlaaghangende armen reiken de handen vaak bijna tot de knieën.

De dolichosténomélie is meestal reeds bij de geboorte aanwezig, doch kan ook later nog ontstaan, en soms wordt bij de verdere ontwikkeling van de patiënt de disproportie tussen de verschillende delen van het skelet kleiner als de het meest verlengde delen hiervan het eerst ophouden met groeien (333 en 339).

Ook de voeten en handen zijn abnormaal lang en smal, zodat normale schoenen vaak te breed en te kort zijn.

De *afstand pubis-hiel* wordt gemeten van het hoogste punt van het os pubis tot de grond. Als men die afstand aftrekt van de lengte, krijgt men de afstand *pubis-kruin*. Beide afstanden zijn normaliter ongeveer even groot.

Lawrence vond in 1958 bij 378 volwassenen van 40–50 jaar slechts in 5,3 procent een pubis-hiel lengte die meer dan 5,08 cm (2 inch) groter was dan de pubis-vertex afstand, en Buist vond in 1958 (462), dat slechts bij 12 procent

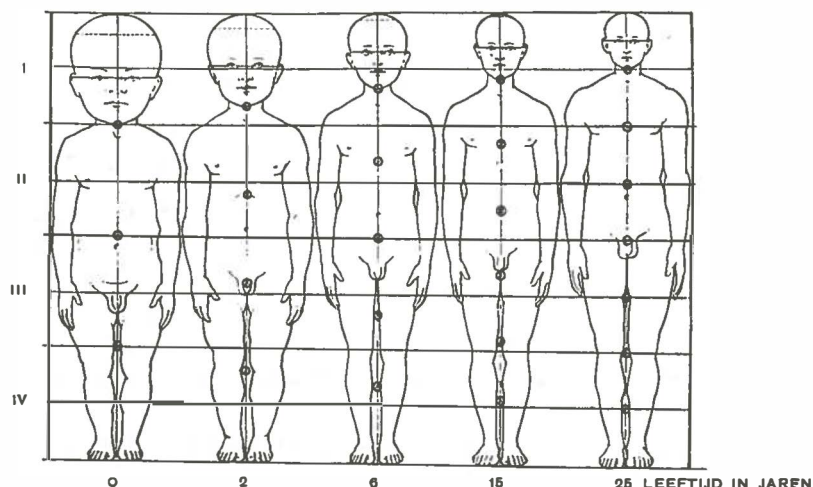


Fig. 16 Skeletproporties tijdens de menselijke ontwikkeling.

van de normale dienstplichtigen de pubis-hiel afstand meer dan 5,08 cm (2 inch) groter was dan de pubis-vertex afstand, en dat slechts bij twee van de 216 personen deze verhouding bestond samen met een spanwijdte die groter was dan de lichaamslengte.

Bij het syndroom van Marfan wordt de pubis-hiel afstand relatief groter.

McKusick (364F) acht dan ook een der nuttigste metingen de bepaling van

de ratio $\frac{\text{upper segment (US)} = \text{pubis-kruin.}}{\text{lower segment (LS)} = \text{pubis-hiel}}$ Volgens de metingen van Straz,

1902 (fig. 16) en die van hemzelf groeien normaliter na de geboorte de benen sneller dan de romp, met als gevolg dat het midden van het lichaam progressief naar

beneden verplaatst wordt. De $\frac{\text{US}}{\text{LS}}$ ratio is gemiddeld 0,93 bij de volwassene en

ligt op kinderleeftijd hoger. De patiënt met het syndroom van Marfan heeft bij de geboorte vaak al een abnormaal lage segmentratio. Bovendien treedt deze daling van het middelpunt van het lichaam bij het syndroom van Marfan sneller op en loopt langer door, om te eindigen bij een segmentratio van ongeveer 0,85 (fig. 17). Patiënten met een klinefelter, sikkelcelanaemie of kyfoskopiose

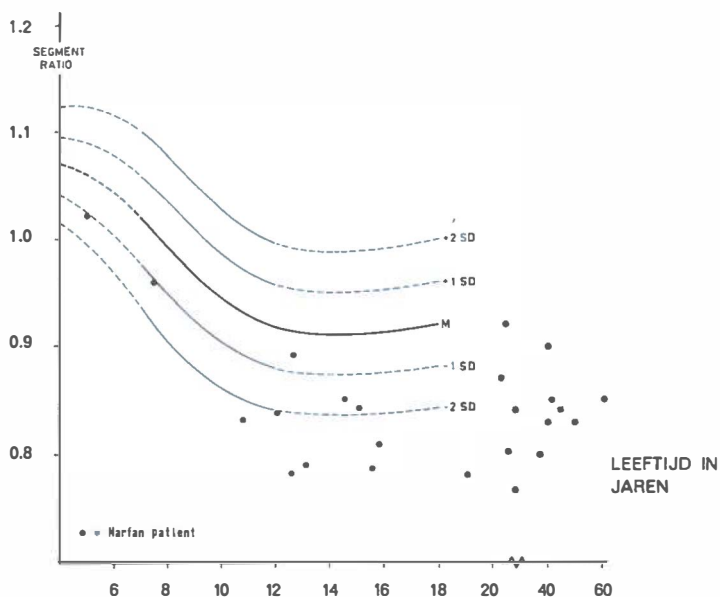


Fig. 17 Verhoudt tussen de segmentratio en leeftijd. M = gemiddelde normaalwaarde, SD = standaarddeviatie.

kunnen ook een te lage segmentratio hebben. McKusick acht dit een betrouwbaarder criterium dan de regels, dat de middelvinger groter dan $1\frac{1}{2}$ maal de metacarpale drie moet zijn, dat het ligamentum patellae verlengd moet zijn of

dat de lengte van de handen en die van de voeten resp. meer dan 11 en 15 procent van de lichaamslengte moeten zijn (542).

Metingen bij patiënten met het syndroom van Marfan werden herhaaldelijk zowel uitwendig als roentgenologisch, verricht (4, 53, 54, 75, 188, 206, 218, 310, 316, 362, 393, 462 en 467).

Men vond hierbij het volgende:

A. Er is een naar distaal toenemende relatieve verlenging en verdunning der extremiteiten, hetgeen soms alleen met roentgenologische metingen goed duidelijk wordt.

B. De botten der extremiteiten zijn niet alleen relatief verlengd, doch ook absoluut in lengte toegenomen.

C. De *metacarpaalindex* is ook toegenomen. Deze index is de som der verhoudingen van de axiale lengte (in de as van het bot gemeten), gedeeld door de kleinste breedte der vier laterale metacarpalia gedeeld door vier (roentgenologische meting van de vlakliggende hand, waarbij de gemiddelden van de metingen van links en van rechts worden genomen). Sinclair (462) gebruikt de term „the relative slenderness of one metacarpal”, dit is:

de lengte van een metacarpale

de breedte van een metacarpale precies in het midden

Voor de metacarpaalindex heeft Sinclair de volgende formule:

$$\text{metacarpaalindex} = \frac{\text{RS2} + \text{RS3} + \text{RS4} + \text{RS5}}{4}$$

(fig. 18)

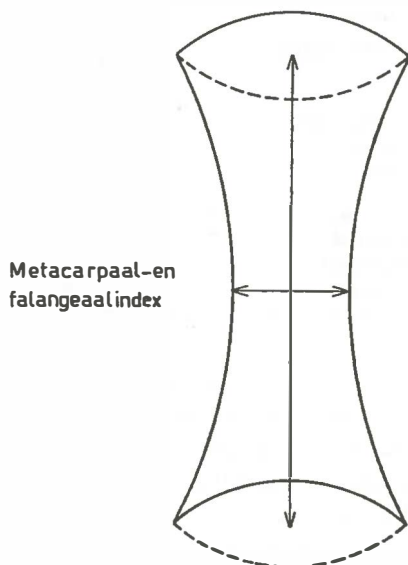


Fig. 18 Schema voor meting van de metacarpaal- en falangeaalindex.

Bij 100 normale personen mat hij een metacarpaalindex van 5,4–7,9 en bij 40 eigen patiënten met het syndroom van Marfan een metacarpaalindex van 8,4–10,4, waarbij 70 procent viel tussen 8,4 en 8,9 (fig. 19).

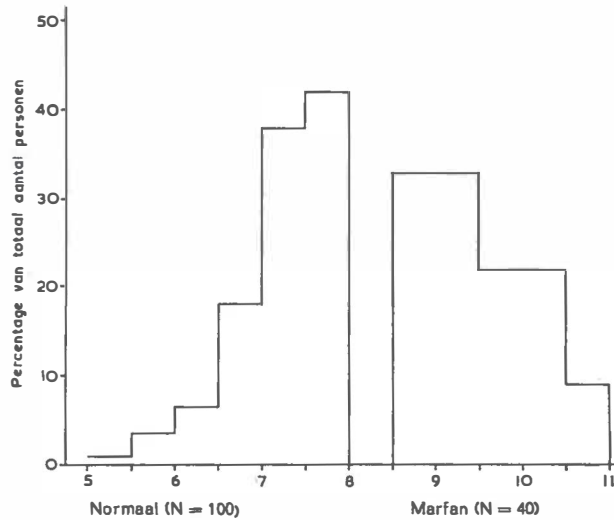


Fig. 19 Metacarpaalindex. Spreiding bij normalen en bij patiënten met het syndroom van Marfan.

Parish (393) vond bij 26 normale mannen en 53 normale vrouwen van 20–45 jaar de volgende waarden voor de metacarpaalindex (tabel 8):

Tabel 8 Metacarpaalindex bij normale personen

Geslacht	Meting van	Gemiddeld	Spreiding
Mannen	rechterhand	6,8	5,9–7,6
	linkerhand	7,0	6,0–8,0
Vrouwen	rechterhand	7,7	6,3–8,9
	linkerhand	7,8	6,8–9,0

Parish vond eveneens een vergroting van de metacarpaalindex bij het syndroom van Marfan, doch terwijl Sinclair bij zijn patiënten geen overlapping vond van de waarden van de metacarpaalindex met die van de normalen, vond Parish die wel. Parish geeft helaas geen getallen op van zijn metingen bij het syndroom van Marfan, behalve een ondergrens van 8,6. Eldridge (146A) mat de metacarpaallengte van het centrum van het distale einde tot het meest proximale punt van het proximale einde, en de breedte eveneens, precies in het mid-

den. Hij vergeleek zeven patiënten met Marfan met 43 lange normalen. Hij vond als maximum voor de normale M.C.I. voor mannen 8,8 en voor vrouwen 9,4. Twee van de zeven patiënten met Marfan vielen hieronder, doch de andere vijf erboven, en volgens hem geeft de methode van de segmentratio, of the „hight/span ratio”, een veel grotere overlapping. Ook bij de klinefelter kan de M.C.I. verhoogd zijn.

D. Parish (393) bepaalde bij dezelfde 26 normale mannen en 53 normale vrouwen van 20–45 jaar ook de „falangeaalindex” van de ringvinger (dit is de axiale lengte van de proximale falanx de minimale breedte (fig. 18 en tabel 9), en hij vond als waarden:

Tabel 9 Falangeaalindex bij normale personen

Geslacht	Meting van	Gemiddeld	Spreading
Mannen	rechterhand	4,1	3,6–4,5
	linkerhand	4,1	3,7–4,6
Vrouwen	rechterhand	4,7	4,0–5,4
	linkerhand	4,3	4,0–5,6

Parish acht de vergroting van de falangeaalindex bij het syndroom van Marfan het eerste aantoonbare teken van arachnodactylie, doch geeft helaas wederom geen getallen voor zijn patiënten met het syndroom van Marfan.

E. Sinclair (462) zegt dat, als de totale lengte der falangen 50 procent groter is dan de totale lengte der metacarpalia of metatarsalia, dit een diagnostisch bewijs is voor de arachnodactylie (roentgenologische meting).

Dux (129) zegt dat, als bij uitgesproken reuzengroei, de spanwijdte meer dan 7,5 cm groter is dan de lengte, de afstand pubis-hiel meer dan 5 cm groter dan de afstand pubis-vertex, en de metacarpaalindex meer is dan 8,4, men sterk aan het syndroom van Marfan moet denken.

Sinclair (461 en 462) wil de term arachnodactylie reserveren voor patiënten met lange dunne vingers en een metacarpaalindex die groter is dan 8,4. Als dan bovendien de spanwijdte meer dan 7,62 cm (3 inch) groter is dan de lengte, en de afstand pubis-hiel meer dan 5,08 cm (2 inch) groter dan de afstand pubis-vertex, acht hij de waarschijnlijkheid dat hier het syndroom van Marfan bestaat zeer groot.

De meeste van zijn patiënten waren echter wel zeer uitgesproken gevallen, bij welke de spanwijdte zelfs meestal 10,2 tot 15,2 cm groter was dan de lengte, en bovendien vond Sinclair bij zijn patiënten veel meer en veel ernstiger skeletafwijkingen dan andere onderzoekers. Van 30 zijner patiënten hadden acht een

„low back pain”, twee een ischias, drie pijn in de heup, drie een metatarsalgie, zeven een hydrops der gewrichten, één een stijve nek, drie pijn in de gewrichten en één stijve vingers. Deze klachten vindt men elders in de literatuur nauwelijks vermeld, evenmin als verschillende skeletafwijkingen die hij in zijn overzicht aangeeft als normaal bij het syndroom van Marfan voorkomend. Het blijft uiteraard mogelijk, dat bij een volledig onderzoek van het skelet veel meer afwijkingen gevonden zouden worden dan nu gemiddeld in de literatuur zijn beschreven. Wij komen hierop terug in het hoofdstuk „Eigen klinisch werk”.

2. ARACHNODACTYLIE EN ANDERE CONTRACTUREN

Vaak is er behalve een verdunning en een versmalling van de extremiteiten ook een flexiecontractuurvorming. Het meest opvallend is deze aan de handen. Door een hyperextensie van de grondfalanx en een flexie van de middelste en de eindfalanx bij een gelijktijdige spreiding der lange, dunne, spits toelopende vingers, ontstaat het typisch beeld der spinvingers (arachnodactylie). De indruk van de verlenging wordt nog versterkt door de versmalling, die zelfs het idee van verlenging kan opwekken, terwijl deze in werkelijkheid niet bestaat (149).

Men vindt soms een relatief sterkere verlenging van de duim, de ringvinger, de grote of de tweede teen (79F, 149, 313, 314C, 333, 351, 542 en 551). Soms ook beperkt de verlenging zich tot enige vingers (314C). De vingers en tenen kunnen naar lateraal gedeveerd zijn (235), doch ook wel naar ulnair. De contracturen kunnen zich ook tot een of meer vingers beperken, en men spreekt dan wel van clinodactylie.

Soms vindt men een contractuur van de aponeurosis palmaris ((333) en Wagner (1929)). Deze contracturen, die aanvankelijk nog te redresseren zijn, doch later niet meer, zijn niet erg progressief. Zij worden eveneens vaak aan de tenen gevonden in de vorm van hamertenen, en kunnen ook aan de andere gewrichten voorkomen, bij voorkeur aan de ellebogen.

De verklaring voor hun ontstaan wordt door de meeste auteurs gezocht in een relatief achterblijven van de groei van buigpezen en spieren ten opzichte van de snelle groei der botten (Marfan (333) en Weve (538)) en door Glanzmann in een relatief sterkere hypotonie van de strek- dan van de buigmusculatuur (516).

Soms ziet men dat de patiënt geboren wordt met een flexiecontractuur van ellebogen, heupen en enkels, en met handen die niet geopend kunnen worden, al hetgeen na enige maanden verdwijnt (535).

Het syndroom van Marfan komt zelden gecombineerd voor met een arthrogryposis, hetgeen toch volgens Capotorti (85) een symptoom van dat syndroom

zou zijn. Wij geloven dit te moeten bestrijden en een onderscheid tussen beide te moeten maken. De arthrogryposis is zeker niet regressief en gaat gepaard met een duidelijke pathologisch-anatomische afwijking in de gewrichtskapsels en met spierdegeneratie (423). Zij verschilt duidelijk van de door ons genoemde, soms enige maanden durende, flexiecontracturen van de voeten, de enkels, de ellebogen en de handen, die vanzelf verdwijnen, resp. van de blijvende contracturen van ellebogen, vingers en tenen, die op een relatieve peesverkorting zouden berusten.

Sorsby (1951) geeft op dat contracturen voorkomen bij 56,6 procent der patiënten.

3. DOLICHOCÉFALIE

Deze bestaat volgens Frankel (180) bij 60 en volgens Young (257) bij 65 procent der patiënten. Thomas O'Dorrance (125) en ook Sorsby (1951) geven 80 procent op, welk getal waarschijnlijk te hoog is.

De „cefalic index” $\left(\frac{\text{grootste breedte van de schedel}}{\text{grootste lengte van de schedel}} \right)$, die normaal 0,75–0,80 is, is bij het syndroom van Marfan kleiner dan 0,759 (van Buchem (69)).

De orbitae zijn vaak verdiept en vergroot (54). Hierdoor stijgt de bodem van de voorste schedelgroeve, en loopt deze bodem dus steiler naar boven en vóór dan normaal (68). De schedelbasis daalt hierdoor relatief, hetgeen in de literatuur vaak wordt aangeduid met „depression of the base of the skull”. De voorste schedelgroeve zelf wordt dus door het uitpuilen van het orbitadak verkleind (160 en 535). Het schedeldak en de orbitae zijn, volgens Wegelius (534), nogal eens dun, doch de meeste auteurs vonden geen afwijkingen bij het roentgenologisch onderzoek van het schedeldak. Het achterhoofd is volgens Wegelius (534) vaak zwak ontwikkeld. De grote fontanel kan lang open blijven (193).

4. GELAAT

Dit is vaak lang en smal. De ogen liggen diep in de kassen, (misschien o.a. doordat er weinig retrobulbair vet is). De neus is smal en spits uitstekend, volgens Börger (54), Meijer (344), Salle (445) en Rocher, of breed en ingezonken aan de basis (75 en 168).

De onderkaak is vaak atrofisch (65, 75, 192, 294 en 314C), de kin vooruitstekend, en smal en puntig (293), doch soms prominent en massief (65, 314C en 344). Soms zijn er diepe nasolabiale plooien. De lippen zijn meestal smal (451).

Het gezicht maakt een ouwelijke, vroegwijze, vermoeide, trieste, lege indruk

en is vaak sterk gerimpeld (554). Bij kinderen is deze ouwelijke gezichtsuidrukking zeer opvallend. De gelaatskleur is soms grauw (75 en 451).

Soms is er een uitpuiling van de ossa frontalia en van de supra-orbitaalwallen (69, 333, 421 en 462). Het voorhoofd is vaak hoog (554).

Een overdreven ontwikkeling van neus en kin, gelijkend op die bij de acromegalie, komt wel eens voor (54, 104B en 445).

5. GEHEMELTE

Een hoog, smal, gotisch gehemelte is een frequent voorkomend, belangrijk kenmerk. Lekieffre (314C) ziet als oorzaak van deze gehemeltevorm een onderontwikkeling van de maxilla, terwijl McKusick (364F) het hoge gehemelte ziet als een uiting van overontwikkeling.

Een enkele keer wordt een gespleten gehemelte vermeld (16, 405, 441, 473, 502 en Zuber 1927).

6. GEBIT

Het verloop der melktanddentitie kan vertraagd zijn en de verkalking van het blijvend gebit eveneens (278). Het meest frequente symptoom is echter een irregulaire implanting der tanden van onder- en bovenkaak, die nogal eens leidt tot het vroeg trekken van tanden. In extreme gevallen kan er zelfs een dubbele rij tanden ontstaan achter elkaar (314G, 344 en 451). De tanden zijn soms lang en smal (68 en 357).

7. PROGNATHIE

Deze betreft vrijwel steeds de bovenkaak en wordt door velen als niet typisch bij het syndroom behorend beschouwd, doch komt er toch wel erg frequent bij voor.

8. OORAFWIJKINGEN

Oormisvormingen komen bij ongeveer 25 procent der patiënten voor, volgens Schwarzweller 1937 en Sorsby 1951. Volgens Traisman (502) worden zij waarschijnlijk veroorzaakt door afwijkingen in het kraakbeen van het uitwendige oor.

De oren zijn vaak groot, in hun bovenste helft wijd uitstaand, en in hun onderste helft vaak dicht tegen de schedel aanliggend (496). De kraakbeenont-

wikkeling van de oren is gering, zodat ze slap en makkelijk vervormbaar zijn. De anthelix is buitengewoon sterk ontwikkeld, soms verdubbeld, en zij steekt soms boven de helix uit (afb. 22). Ook de crura helices zijn soms abnormaal sterk ontwikkeld en zetten zich voort in een, dwars op de lengte-as van het oor staande, duplicatuur, die het begindeel van de uitwendige gehoorgang naar boven afsluit, het uitwendige oor als het ware verdelend in een onderste en een bovenste helft. De antitragus kan ook abnormaal sterk ontwikkeld zijn. Het oorlelletje kan ontbreken, verkleind of vergroot zijn.

Het reliëf van het uitwendige oor is vaak grof. Weijers (551) vond ook een verschil in grootte tussen beide uitwendige oren.

In de oudere literatuur wordt de otitis media als een frequente complicatie van het syndroom van Marfan genoemd, hetgeen ze nu zeker niet meer is, mogelijk dank zij de moderne, betere therapeutische mogelijkheden.

Zowel perceptie- (65, 145, en Schiller 1936) als geleidingsdoofheid (188) komen, zij het zelden, voor. De bij de oudere auteurs vermelde gevallen ervan zijn mogelijk te herleiden tot de gevolgen van een otitis, doch ook, nu deze zeldzaam wordt bij het syndroom van Marfan, worden doofheden nog steeds vermeld (59, 132 en 322). Lloyd vond bij een broer en een zusje congenitale doofheid, waarvoor geen verklaring gevonden werd bij specialistisch onderzoek (306). Bueckler (72) vermeldt nauwe gehoorgangen met binnenoordoorheid. Ook wij vonden bij onze patiënten verscheidene gevallen van een congenitale uni- of bilaterale doofheid van beide typen, waarvoor geen verklaring te vinden was.

9. STERNUMAFWIJKINGEN

Zowel een pecten carinatus (kippeborst, „pigeonbreast”) als het meer frequente pecten excavatus („funnelchest”) komen bij dit syndroom frequent genoeg voor om er als typisch bij behorend te kunnen worden beschouwd.

Voor beide wordt een te sterke groei der ribben als oorzaak gezien. Lambie (213) zegt dan ook, dat de overmatige groei bij het syndroom van Marfan zich niet alleen beperkt tot de extremiteiten, doch dat ook de ribben, claviculae (soms sterk gebogen van vorm) en alae ossae ilei eraan deelnemen. Volgens hem vinden de ribben plaats voor hun lengte door een sterk gebogen verloop (fig. 20). McKusick gelooft ook, dat de dolichocéfalie, het lange smalle gelaat (hoog gehemelte, prognathie) en het calcaneusspoor, zijn te beschouwen als uitingen van een versterkte groei (364F).

Het pecten excavatus kan belangrijke gevolgen hebben voor de circulatie, hetgeen uitvoerig besproken werd in hoofdstuk III.

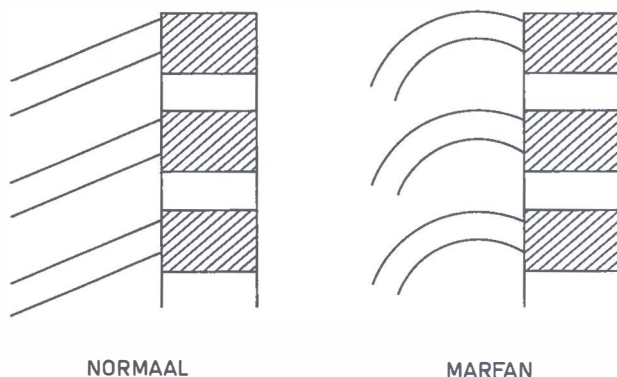


Fig. 20 Gebogen ribverloop bij het syndroom van Marfan

10. SCAPULAE ALATAE

Deze komen ook vaak voor bij het syndroom van Marfan. De scapulae zijn duidelijker zichtbaar dan normaal, en vooral hun mediale rand promineert. De minimale ontwikkeling van het subcutane vet- en spierweefsel kan hier natuurlijk reeds een verklaring voor vormen.

11. THORAX

Deze is vaak lang en smal, afgeplat en asymmetrisch door de afwijkingen in het sternum en de wervelkolom, waarbij vaak één der thoraxhelften vóór of achter uitpuilt. Soms ziet men een dwarse inzinking aan het onderende van de thorax, waarschijnlijk veroorzaakt door de tractie van het diafragma, waaraan de weke botten toegeven (308). Volgens Zaidi (554) komen afwijkingen in de vorm van de thorax in 25 procent voor bij de patiënten met het syndroom van Marfan, en volgens Katz (263), in 50 procent.

12. WERVELKOLOM

De afwijking in het verloop van de wervelkolom wordt door de meeste auteurs beschouwd als een secundair verschijnsel ten gevolge van de slapheid der banden en van de slechte ontwikkeling van de musculatuur (42, 394 en 313). Soms zijn er ook duidelijke veranderingen gevonden aan de wervels zelf (zie pag. 93), die mede een verklaring kunnen vormen voor de verkrommingen.

De wervelkolom, die aanvankelijk normaal van lengte is, wordt door deze secundaire verkrommingen verkort in het thoracale of lumbale deel, terwijl het cervicale deel soms een vermindering van de normale kromming vertoont, waardoor de hals verlengd en gestrekt is (129). De verkrommingen ontwikkelen zich pas na de geboorte tijdens de groei, en wel, evenals de af en toe gevonden afwijkingen aan de wervels, zonder een voorafgaand trauma of een extra belasting (333).

Het meest frequent is de thoracale arcuaire kyfo(skoliose), gevolgd door de lumbale skoliose, en nog zeldzamer zijn de thoracale lordose en de lumbale kyfose (63, 147, 348 en 506).

Over de frequentie van het vóórkomen van afwijkingen der wervels zelf bestaan beduidende verschillen van mening in de literatuur. Volgens de meeste auteurs behoren ze tot de zeldzaamheden, doch volgens Jéquier (252) en Sinclair (462, zie zijn schema), die er gericht naar zochten, zijn zij niet zeldzaam. Wij kregen uit het onderzoek van Lekieffre (314C) en ons eigen onderzoek van patiënten en uit de literatuur (zie pag. 112), ook de indruk dat ze frequenter zijn dan algemeen wordt aangenomen.

Jéquier vond de volgende afwijkingen in toenemende ernst gerangschikt:

A. onregelmatigheid der epifysen met hypercalcificatie der intervertebrale gewrichtsoppervlakken;

B. onregelmatig optreden der epifysen;

C. misvormingen van de wervellichamen;

D. fusie van twee tegenover elkaar liggende epifysen;

E. verkalking van de nucleus pulposus;

F. aplasie van de wervelboog.

Het beeld toont volgens Jéquier en enkele andere auteurs enige overeenkomst met de morbus Scheuermann, zonder dat er een voorafgaand trauma of een extra belasting bestaat.

Als klachten van de zijde van het skelet noemt Sinclair rugpijn, metatarsalgie, stijve vingers en gewrichtspijnen. De laatste vernoemen ook Wilson (548) en McKusick (364F).

13. KNIE-AFWIJKINGEN

Een subluxatie van het kniegewricht kan leiden tot genu valgum of recurvatum, die nogal eens vermeld worden in de literatuur (462, 535 en Fowler 1924).

Opvallend is ook een verlenging van het ligamentum patellae. De afstand van de onderrand van de patella tot het meest naar voren uitspringende deel van de tuberositas tibiae bleek bij 25 normale personen (310) gemiddeld 3,56 cm en maximaal 4,57 cm te bedragen.

Een lang ligamentum patellae werd herhaaldelijk gevonden (53, 149: 2x, 362, 384, 539, 554: 2x, en Poynton 1903), evenals een hoogstand van de patella (4, 53, 75, 88, 257, 272, 362, 366 en 461).

14. CALCANEUS

Een calcaneusspoor wordt door verscheidene auteurs genoemd. Het draagt nog bij tot de loopklachten die vele patiënten hebben.

15. VOETEN

Zeer frequent zijn afwijkingen van de stand der voeten, die te lang en te smal zijn, zodat normale schoenen te wijd en te kort zijn. De meest frequente afwijking is een pes planus, die vaak gecombineerd is met een valgusstand. De laatste kan zo extreem zijn dat de malleolus internus letterlijk op de grond rust (364F). Ook een pes equinovarus en een pes cavus worden nogal eens beschreven bij het syndroom van Marfan.

De buitenste tenen zijn vaak in de distale falangen naar mediaal gericht (419).

16. SLAPPE BANDEN EN OVERBEWEEGLIJKE GEWRICHTEN

Zeer opvallend is de vergrote beweeglijkheid der gewrichten, welke vooral te vinden is aan de vingers en de duimen, de polsen, de ellebogen, de schouders, de knieën en de enkels. Soms leidt ze tot een (sub)luxatie. Ook zeer losse patellae, die zich geheel uit hun bed laten verschuiven, komen vrij veel voor. Soms luxeert de patella naar boven-buiten. De meest voorkomende sublaxaties vindt men aan de patellae, de vingergewrichten, de heupen, de knieën en de enkels (461).

Zeldzamer zijn:

A. een habituele luxatie van de mandibula (65) of maxilla (Rocher 1920 en Lehman (294));

B. een bilaterale dislocatie der claviculae (23, 461 en 551);

C. een bilaterale dislocatie van de humerus (483);

D. een habituele luxatie van de radius (65);

E. een sublaxatie van heupen en schouders (461);

F. een congenitale heupluxatie (104B, 207, 314C, 377, 383, 462, Dubois 1912, Rocher 1920, Dupérie 1927 en Schmieding 1939: 2x).

Sommige patiënten kunnen als echte slangenmensen de meest extreme bewegingen maken. Er zijn er die hun duim op de onderarm kunnen brengen, actief of passief. Van een mijner patiënten is bekend dat hij, als men hem van achteren aanviel, zijn tegenstander over zijn schouder heen kon bijten. Een andere patiënt kon met zijn tenen de vulpen uit zijn vaders zakken halen, en als kind van dertien speelde hij evenveel met zijn tenen als met zijn handen. In het polsgewricht is een buiging tot 180 graden en een strekking tot 150 graden beschreven (516).

De vergrote beweeglijkheid der gewrichten is te verklaren op grond van een verlenging en een verslapping der pezen en banden (42), die misschien ook de oorzaak zijn van de pes planus, het genu recurvatum, de herniae, de ganglia, de bilaterale lensdislocaties, de synoviadivertikels en de kyfoscoliose (364F).

Men vindt dus bij het syndroom van Marfan naast elkaar contracturen en een vergrote beweeglijkheid der gewrichten.

17. SLECHTE ONTWIKKELING VAN HET SPIERSTELSEL

De spieren zijn over het algemeen weinig ontwikkeld, hypotoon en graciël, maar de kracht en de contractiliteit ervan is normaal, evenals de elektrische prikkelbaarheid. Sorsby (1951) vond in de literatuur bij 60 patiënten een spierhypotonie vermeld in twintig procent, hetgeen ons erg weinig lijkt.

De creatinine-coëfficiënt, die als een maat voor de hoeveelheid functionerend spierweefsel wordt gebruikt, is normaal (218 en 423).

De creatinine-coëfficiënt is gelijk aan:

$$\frac{\text{de hoeveelheid creatinine in de urine van 24 uur uitgedrukt in mg}}{\text{het lichaamsgewicht in kg}}$$

Normaal is deze coëfficiënt voor vrouwen 14–22, en voor mannen 20–25. Als men de uitscheiding van creatinine in de 24-uurs urine, uitgedrukt in grammen, vermenigvuldigt met 17,9, krijgt men bij benadering een maat voor het gewicht van de totale spiermassa van het lichaam, uitgedrukt in kg. Normaal vormt dit gewicht 30–35 procent van het lichaamsgewicht.

Hamwi (218) vond dit percentage, alsook de creatinine-coëfficiënt bij een patiënt met het syndroom van Marfan, volkomen normaal. Verder bleek hem, en ook Sinclair (461), dat patiënten met het syndroom van Marfan normaal reageren op de anabole prikkel van een toediening van testosteronpropionaat, namelijk met een retentie van eiwit en fosfor.

Soms wordt echter echte spieratrofie en krachtsvermindering gevonden (Mouren 363).

De slapheid van banden en pezen zou verklaard kunnen worden door deze hypotonie der spieren; maar men kan ook andersom redeneren, wat meer voor

de hand lijkt te liggen. McKusick (325) ziet de spierversanderingen als een gevolg van de veranderingen in de botten en het spierbindweefsel en niet als gevolg van een afwijking in de spiercellen zelf; hiervoor pleit ook de normale creatinine-coëfficiënt. Ook Reeve (423) ziet de spierversanderingen als secundair aan die der botten en pezen. Bij microscopisch onderzoek werden noch in de spieren, noch in banden, pezen of gewrichten, veranderingen gevonden bij het syndroom van Marfan en evenmin constante afwijkingen in de botten. Dit sluit echter allerminst een stoornis in de bindweefselstofwisseling en - functie uit, welke stoornis in de laatste tijd beschouwd wordt als de oorzaak van het syndroom van Marfan.

De patiënten zijn meestal in staat normale en zelfs zeer zware arbeid te verrichten.

18. SLECHT ONTWIKKELD SUBCUTAAN VET

Er is slechts weinig subcutaan vet aanwezig, vooral op jeugdige leeftijd. McKusick (325) geeft als verklaring, dat bij de overmatig snelle groei weinig vet gestapeld wordt. Hij zag een kind dat dit verschijnsel vertoonde, doch, door blindheid immobiel geworden, een flinke subcutane vetafzetting kreeg.

Ook wij constateerden herhaaldelijk dat de patiënten na de groeiperiode en bij een rustiger bestaanswijze duidelijk in omvang kunnen toenemen. De meeste patiënten echter blijven steeds weinig subcutaan vet houden. Sorsby 1951, vond dit symptoom bij 76,6 procent van 60 patiënten in de literatuur vermeld.

19. DE DIASTASE VAN DE MUSCULI RECTI ABDOMINUS, DE HAEMOR RHOÏDEN, DE VARICOSIS EN DE HERNIAE

Deze zijn ook op te vatten als tekenen van een bindweefselzwakte. Vooral multiële herniae (voornamelijk inguinaal en umbilicaal) komen vrij frequent voor. Ook een hernia diaphragmatica en femoralis werden beschreven (524).

20. AFWIJKINGEN IN DE STRUCTUUR OF IN DE LEEFTIJD VAN HET SKELET

De structuur van de spongiosa wordt nogal eens beschreven als ijler dan normaal, waarbij de corticalis dun kan zijn en de mergholte vergroot (42, 113, 333, 384, 405 en 538), doch volgens de meeste auteurs zijn er geen afwijkingen in de structuur, noch in de vorm en de ontwikkeling der epifysen en botten (39 en 180). Het vermoeden van een zichtbare hyperactiviteit der epifysen (hyperchondro-

plasie), met als gevolg een versterkte botlengtegroei, en van een retardatie van de subperiostale verbening met als gevolg een versmalling van de botten, werd door het roentgenologisch onderzoek der lange pijpbeenderen niet bevestigd (516).

De botleeftijd is bij het syndroom van Marfan nogal eens verhoogd tot ongeveer twee jaar toe (68, 125, 149, 193, 276, 405, 445 en 551), doch de epifyseairlijnen sluiten zich vaak eerder dan normaal (68, 125, 207, 235, 383 en 496). De vergrote lengte kan dan echter al bereikt zijn. Volgens de meeste auteurs echter (Marfan (333)), vindt men bij roentgenologisch onderzoek van de botten geen enkele afwijking in structuur of leeftijd.

Lambie (313) wijst erop, dat bij het syndroom van Marfan de normale paddestoelvorm der eindfalangen van de vingers soms ontbreekt.

21. A. ZWEMVLIESVORMING („webbed fingers”)

Deze is zeldzaam, doch zeer opvallend, treedt meestal aan de handen op en blijft doorgaans beperkt tot enige millimeters. Zij werd o.a. vermeld door (23, 53, 206, 233, 384, 405, 497, Bier 1928, Pino 1937, Boudet 1939 en Löwe 1941).

21. B. CUBITI VALGI

worden in de literatuur herhaaldelijk vermeld (314C) en werden door ons eveneens een enkele maal gevonden.

Wij geven nu in tabel 10 een overzicht over de verder bij het syndroom van Marfan zeldzaam beschreven habitusafwijkingen.

Tabel 10 Zeldzame habitusafwijkingen bij het syndroom van Marfan

Botten:

Lange graciele botten met excessieve kalkneerslag langs de metafysen der lange pijpbeenderen: 421
Veel groeilijntjes aan de uiteinden der lange pijpbeenderen: 75 en 314C: 9x
Grove botbalkjes: 377 en 483: 4x
Subchondrale verbeningsstoornissen met dysostosis multiplex: 65 en Sassen 1953
Supernumeraire beenkernen: 475 en Frontali 1929: 2x
Een osteoom van het os frontale: 85
Een reuscelcyste met chronische osteomyelitis: 31
Dwerggroei: 535
Exostosen: 65, 314C, 333, 485 en Valledor 1943
Een hydrops der gewrichten: 461: 5x en 548
Een osteopsatyrosis van Lobstein: 87, 135, 231, 426, Semah 1938, Boudet 1939 en Nayrac 1954
Een osteogenesis imperfecta: 551
Spontaanfracturen: 473

Kraakbeen:

Hyperchondroplasie, dus een overmatige ontwikkeling van het kraakbeen in de gewrichten, waardoor de botten verder uiteenkomen: 36, 51, 75, 91, 480 en Egas Moniz 1925
Een versnelde botkernvorming: 68, 167, 404 en 551
Een partieel blijven bestaan van de epifyseairlijnen: 118 en 216
Osteochondritis: 314C: 2x
Een arthrogryposis: 423, 502, 551 en 554

Schedel:

Een asymmetrie van de schedel: 113, 286, 314C, 317, 333, 377 en Thursfield 1920
Een caput quadratum: 421 en 485
Een torenschedel: 211 en 506
Verdikte diploicae internae van het os frontale: 37
Vermeerderde diploicae venetekening: 42 en 75
Een dunne diploae: 42: 2x
Een accentuering der impressiones digitalis: 42: 2x en 199
Een dunne theca: 42: 2x
Een hyperostosis van het schedeldak: 314C, Zuber 1930 en Sassen 1953
Een osteosclerose van de schedel: 480 en 535
Een osteoporose van de schedel: 42 en 473
Verkalking op verschillende plaatsen van de schedel: 535
Een extra been ter hoogte van de grote fontanel (Schaltknoch): Weijers 551
Een grote fontanel, die na één jaar nog open was: 54
Osteosclerosis van de schedelbasis: 480
Een vroegtijdige sluiting der schedelgroeven: 383
Persistentie van de sutura sphenoccipitalis: 314C
Een beenbrug tussen de processus clinoides anteriores en posteriores van de sella turcica: 483: 2x
Een slechte ontwikkeling der processus clinoides posteriores met een verdikking der processus clinoides anteriores en de voorkant van de sella en van de alae parvae van het os sphenoid: 54
Vergrote sinu paranasales: 113 en 314C: 2x
Atrofie van de bovenkaak: 42, 65: 2x en 113
Hypertrofie van de bovenkaak: 314C
Een retrognathie: 81 en 314C
Dysostosis mandibularis: 80
Een micrognathie: 548
Een atresie van de onderkaak: 11, 294, Zuber 1928, Schilling 1936 en Caussade 1939
Een opening in het midden van de onderkaak: 314C
Een craniofaciale dystosis: Pasma 1950
Een niet aangelegd zijn der vier praemolaren: 71
Een extra rechter bovenste hoektand: Wahl 1940
Een hypoplasie der hoektanden: 485
Sterk uitspringende hoektanden: 91
Zaagvormige snijtanden: 91
Een extra tand: 91
Een sabelvormig gehemelte: 304

Thorax:

Sternum: ontbreken van de appendix xifoides: 235
Een opening in het sternum: 462
Scapulae: ongelijke grootte der scapulae: 462
Scafoide scapulae (schuitvormig): 54, 368 en Westendorf 1936
Ribben: synostosen der ribben: 377, 451 en 462

Verdubbeling van de negende rib: McGraw 1945
 Een zwevende tiende rib: Lodi 1936
 Uitwaaieren der ribben: 554
 Een verbuiging der onderste ribben naar binnen: 377
 Een rechtszijdige atrofie der ribben: 356
 Onregelmatig dikke rozenkransachtige ribben: 551
 Een defect in de ribben: Mueller 1929: 2x
 Lange en supernumeraire ribben in hals en lendenstreek: 451
 Overbeweeglijke costoclaviculair gewrichten: 333
 Alleen linkszijdige skeletveranderingen: Maffei 1938

Armen:

Gebogen humeri: 383
 Ankylose der ellebogen: Egas Moniz 1925
 Een radius en ulna die relatief langer waren dan de falangen: 135 en 485
 De afwijking van Madelung (een naar volair bajonetvormige afknikking van de handrug ten opzichte van de onderarm, door een onderontwikkeling van de radius: 343
 Een proximaal abnormaal gevormde radius, waardoor pronatie niet mogelijk was: 113
 Een misvorming der botten van de onderarm: 314C
 Een bilaterale fusie van de proximale einden van radius en ulna: 548
 Een onderontwikkeling van één hand en één schouder: 462
 Een overontwikkeling van het os naviculare: 451
 Supernumeraire sesambeentjes: 451
 Ontbreken van een of meer vingers of tenen: 451
 Verkorting van één middenhand- of één middenvoetbeen: 451
 Polydactylie: 482, Diaz-Vanejo 1930, Clarke 1939, Gelfand 1939 en Starke 1957
 Syndactylie: 257 en Cameron 1925
 Deviatie naar lateraal van vingers en tenen: 235
 Afwijking van de hand naar ulnair: 485
 Een verlenging die zich beperkt tot eind- en middenfalangen: 471
 Smalle, lange en sterk gekromde nagels: 330A en 485
 Een aanhechting van de aponeurosis palmaris aan de tweede falanx, met als gevolg een verminderde mogelijkheid tot extensie in het proximale interfalangeale gewricht
 Abnormaal wijde metacarpofalangeale spleten: 149 2x
 Een deformiteit der distale falangen: 462
 Een verbreding van de terminale falanx van de duim: 311

Benen:

Een osteochondrosis van de heup: Valledor 1943
 Coxa plana: 451
 Coxa valga: 314C, 451, 535: 2x en Roederer 1938
 Coxa vara: 314C
 Een sterke misvorming van de femurkoppen: 461
 Een slechte ontwikkeling der trochanteren: 485
 Een osteochondroom van het tuberculum minus van het femur: 350
 Een abnormaal kleine patella: 485
 Osteochondritis dissecans van de knie: 548
 Een ankylose van de knie: Thomas en Rocher 1920
 Een genu varum: 314C
 Een genu valgum: 462
 Een synostosis van het distale deel van tibia en fibula: Bean 1940
 Een hypertrofie van het distale einde der fibula: 36
 Kromme fibula: 1x of tibia: 3x: Lekieffre 314C

Een congenitale voet- en enkelmisvorming: 462: 1x
 Een misvorming van de talus: 235
 Syndactylie van twee tenen: 317
 Een zeer sterke pronatie der voeten: 377: 4x
 Een hallux valgus: 23 en 87
 Een verbreding van de terminale falanx van de grote teen: 312
 Een buiging der laterale tenen naar mediaal in de grondfalanx: 485
 Een buiging der laterale tenen naar mediaal in de eindfalanx: 118 en 141

Wervelkolom:

Sterke kraakbeen- en beenveranderingen van de hele wervelkolom: 425
 Grote afwijkingen aan de gehele lumbale wervelkolom: 360A en 462: 2x
 Grote afwijkingen aan de onderste thoracale wervels: 199
 Ziekte van Pott: 535: 2x
 Een gestoorde nekbeweging: 199
 Een gibbus: 276 en 314C
 Scheuermann: 68, 314C en 330A
 Hemivertebrae: 63: 2x, 223, 377 en Löwe 1941
 Een osteochondritis der thoracale en lumbale wervels: 461
 Te grote wervels: 286 en Ellis 1931
 Te kleine wervels: 124 en Ellis 1932: 2x
 Een naar achteren afglijden van wervels: 314C en 461: 2x
 Spondylolisthesis: 314C
 Een vergroeiing der wervels: 246: 2x, 286, 351, 377, 461 en Ellis 1931
 Compressiefracturen van thoracale zeven: 461
 Een onregelmatige vorm der wervellichamen: 461
 Hoge kubische wervels: 35 en 68: 2x
 Wigvormige lumbale wervellichamen: 461
 Afgeplatte thoracale wervellichamen: 461
 Een spoelvorm der wervellichamen: 451
 Een hypertrofie van de apofyses spinales: 252 en Moniz 1936
 Een slechte ontwikkeling van de processus spinosi: 124, Ellis 1931 en Moniz 1936
 Een afwijkende vorm van de epifysen van de wervels: 252, 451 en Valledor 1943
 Een verbreking van de dekplaten: 286 en 314C
 Een spina bifida occulta: 15, 17, 42, 65, 68, 135, 193, 291, 307: 2x, 314C, 462: 2x, 505, 506, 535, 551 en Zuber 1928
 Een onvolledig ontwikkelde wervelboog van thoracale twaalf: 199
 Een sinus pilonidalis: 199
 Een scheefgedraaid bekken: 393
 Een zeer breed bekken: 285
 Een vergroeiing van de vijfde lumbale wervel met de darmbeenkam: 285
 Een sacralisatie van de vijfde lumbale wervel: 42 en 290
 Een congenitale fusie der sacroiliacaal gewrichten: 462
 Een sclerose der sacroiliacaal gewrichten: 462: 4x
 Een abnormaal breed open synchondrosis ischiopubica: 314C
 Grote sacrale foramina: Bean 1940
 Een defect in de sacrale boog: 23 en 129
 Een plat sacrum: 393
 Een deuk op de grens van het sacrum met het os coccygis: 548
 Een verwijding van het ruggemergkanaal: 135: 4x, en 367

Spieren:

Een aplasie van de trapezius en rhomboideus: 252

Een atrofie van de pectoralis: 161
Een atrofie van de vastus medius: 147: 2x
Een atrofie van de palmair- en plantairspieren: 377: 2x
Algemene atrofie van de spieren: 140, 314C: 2x, 363 en 506

Vaten:

Varices en teleangiëctasieën bij een thrombose der bekkenvenen: Weber 1933
Capillaire teleangiëctasieën in de hersenen: 505
Haemangioma: Schmieding 1939
Sterk uitgezette huidvenen: 344, 383, 483 en 532
Lymfoedeem: 180
Veneuze thrombosen: Weber 1933
Acrocyanose: 177, 377 en 534
Perifere doorbloedingsstoornissen: 65, 384, 405, 534 en Bier 1928

Huid:

Een hypertrichosis: 460
Een gelige huid: 177 en 535
Opvallend rode handpalmen: 377 en 461
Hyperkeratosis palmaris: 330A en Bean 1940
Ichtyosis simplex: Klein 1958
Een zeer elastische huid: 16, 124, 294, 473: 2x en 551
Afwijkende huidplooien aan de extensor- en flexorzijde der distale gewrichten met onmogelijkheid deze te buigen: 69
Een vaste verbinding van de huid met de onderlaag, als bij sclerodermie: 42: 2x en Bluefarb 1960
Fibromen: 451
Angiomen: 451
Miescher's elastoma (elastoma interpapillare perforans verruciforme), waarbij een destructie der elastische vezels en een afstoting van deze optreden: Storke 1952 en Anning 1958

Direct in aansluiting op de brede scala van deze, op zich zelf steeds zeldzame afwijkingen in de, in dit hoofdstuk vervatte, weefsels, willen wij gaarne een overzicht geven van wat pathologisch-anatomisch hierin werd gevonden:

Botten:

Geen enkele afwijking hierin vonden Börger (54), Rambar (421), McLeod (366) en Bergstrand (39). Börger (54) vond in de massa spongiosa een vermindering van het aantal beenbalkjes, en ter hoogte van de gehele diafyse een vervetting van het merg en een gering aantal osteoblasten met weinig nieuwe botvorming aan de grens met de epifyse. Ook Schminke vond een massa spongiosa met weinig beenbalkjes.

Schedel:

Geen afwijkingen: 278 en 461 (moërmalen)
Een verdikking van de binnenkant van de schedel: 485
Een dun schedeldak: 278

Wervelkolom:

Geen afwijkingen: 39 en 383
Atrofie van het beenweefsel der thoracale wervels, waarbij de corticalis zeer dun en op meerdere plaatsen onderbroken was, en de trabekels dun en weinig talrijk waren zonder een enkel

teken van een bekende osteopathie, terwijl het beenmerg normaal was: 147
Een hypoplasie van het beenmerg: 383

Tussenwervelschijf:

Een matige degeneratie van de kernen van de pulpa, leidend tot noduli van Schmörl: 540

Epifysen:

Geen afwijkingen: 53, 551 en Schminke

Kraakbeen:

Geen afwijkingen: 431 en 461 (meermalen)

Een brede kraakbeenwoekeringszone met sterke hyperaemie aan de botkraakbeengrens, en slechte osteoplastische botopbouw met spaarzame corticalis aan de ribkraakbeengrens: 551
Een hyperchondroplasie van een metatarsaal been: Albanese 1931

Pezen:

Meermalen geen afwijkingen: 461

Banden:

Geen afwijkingen: 39, 63 en 431

Elastisch weefsel:

Geen afwijkingen in de knie: 502, noch in huid en longen: 53 en 73

Kachele (260: 1x) en Loveman (314G: 4x) vonden atrofische striae. Bij microscopisch onderzoek bleken de dikke bundels elastische vezels in de papillaire laag van de huid sterk uitgedund te zijn of te ontbreken. De dikke elastische vezels van de pars reticularis van het corium eindigden abrupt bij de grens van het aangetaste gebied, dat vele fijne (nieuwe?) elastische vezeltjes bevatte

Spielen:

Geen afwijkingen: 39, 53, 54, 147, 149, 361, 461: meermalen, 502, Villard 1935 en Valledor 1943

Spiersbundels iets dunner dan normaal: Larsen 1935

Onderontwikkelde spiervezels: 278: 2x

Spiersvezels dunner dan normaal met infiltratie van neutrofiële en eosinofiele leucocyten en lymfocyten: Sillevius-Smit 1953

Gewrichtkapsel:

Geen afwijkingen: 502 en 461: meermalen

Subcutane vetweefsel:

In geringe mate aanwezig: 278: 2x

Pleksgewijs „een atrofie gelatinosa et hyalinosa”: 147

Huid:

Geen afwijkingen: 243, 431 en 461: meermalen

Een atrofie der huid, talg- en zweetklieren met een irregulaire verdikking, fragmentatie en desorganisatie van de elastische vezels: 268

Een vergrote elasticiteit van de huid: 16

Normaal elastisch bindweefsel en fibrose van het collageen: 314C

In de meeste gevallen werden dus in deze weefsels bij pathologisch-anatomisch onderzoek geen duidelijke, constante afwijkingen gevonden.

Hoofdstuk VII

LONGAFWIJKINGEN

Deze worden van oudsher, hoewel vrij zeldzaam erbij voorkomend, tot het syndroom gerekend. De meest typische afwijkingen zijn:

1. Een variatie in de verdeling der lobi of lobuli, en wel meestal in die zin, dat één of beide longen een lobus minder hebben dan normaal, of dat een van de lobi rudimentair is. Dit werd o.a. gevonden door Apert (11), Bergstrand (39), Börger (54), van Buchem (69), Carran (104B), Green (207), Lilian (299), McKusick (316), Piper (405), Tobin (501), Weill (535) en Weijers (551).

2. Cysten in de longen: Bergstrand (39), Jéquier (252), Oswald (386: 2x) en McKusick (452).

3. Een spontane pneumothorax: Crémieux (102), Gutpa (211), Loveman (314G), Marlier (336), Oswald (386), Sloper (470) en Tuna (505).

4. Afwijkingen die voortvloeien uit de afwijkingen in de bouw van de thorax, inclusief de wervelkolom en het sternum.

5. Bronchiëctasieën worden wel eens vermeld (36, 263 en 304), evenals pulmonale fibrose en emfyseem (2, 263, 317 en 505). Weijers (551) wijst erop, dat men nogal eens emfyseem vindt bij patiënten die overleden zijn aan een pneumonie, en hij gelooft, dat dit niet alleen een compensatoir emfyseem was ten gevolge van de pneumonie, doch dat het waarschijnlijk ook ontstaan was door een slechte aanleg van sommige longdelen. Een pneumonie komt volgens de literatuur opvallend veel voor in de anamnese der patiënten, hoewel minder dan vroeger, en dit lijkt gemakkelijk te verklaren door de afwijkingen in de bouw van de thorax (317). Erg specifiek voor het syndroom van Marfan lijken ons de laatstgenoemde twee groepen longafwijkingen zeker niet, en van de eerste drie groepen durven wij dit ook niet zonder meer aan te nemen, gezien het ontbreken van voldoende gegevens over de frequentie ervan.

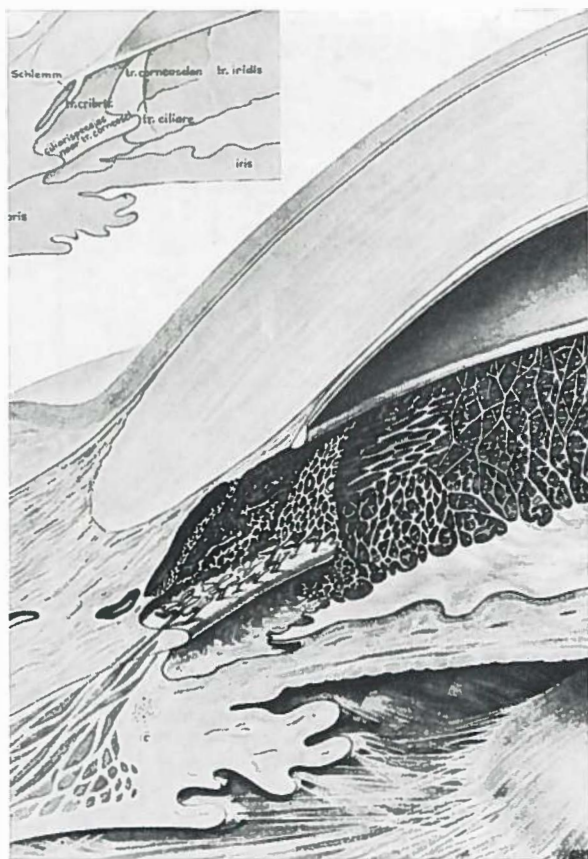
Hoofdstuk VIII

NEUROLOGISCHE EN PSYCHIATRISCHE AFWIJKINGEN

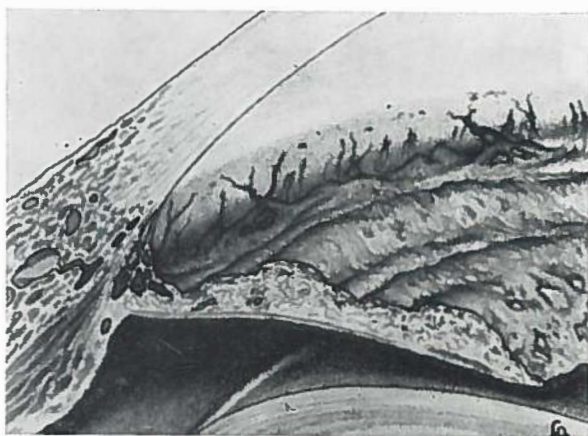
Bij een bestudering van de literatuur krijgt men de indruk dat deze afwijkingen over het algemeen zeer zelden bij het syndroom van Marfan voorkomen. Betetto (42) meent dat dit toch wel bij vijf procent der patiënten met het syndroom van Marfan het geval is.

Wij vonden de volgende afwijkingen beschreven in de literatuur:

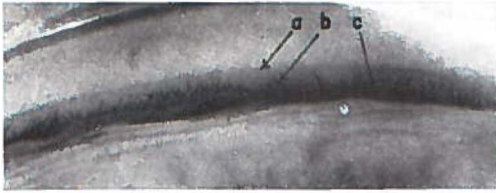
- Reflexen*: laag of afwezig: 53, 161, 202, 206, 207 en 527
voorbijgaande stoornissen in de reflexprikkelbaarheid zouden vaak voorkomen volgens Fast (153)
een positieve Babinsky met symptomen van het syndroom van Little vond Haridas (222)
- Hydrocephalus*: 54, 152, 395, 404, 405, 421 en Landucci 1951
- Epilepsie*: 132, 333: 2x, 485 en 495
- Torticollis*: 159
- Choreoathetose*: Wahl 1940
- Choreatische bewegingen*: Zuber 1930 en Dahlerup 1942
- Friedreichse ataxie*: 356, 384, 448, Délord 1936 en Schilling 1936
- Spierparesen*: 99
- Amyotonia congenita*: 75 en 257: 2x
- Myotonie*: 286
- Dystrofia myotonica*: 53 (patiënt had echter een uraemie)
- Cartellieri (87) beschrijft een meisje van 22. Op haar achttiende jaar had zij last van hoofdpijn, duizeligheid, dubbel-zien en rechts een verlaging van de kniepees- en achillespeesreflex en tekenen van een aandoening van de pyramidebanen. De liquor vertoonde geen afwijkingen. Het ventrikelsysteem was iets wijd. Op haar twintigste jaar was er een duidelijk pupilverschil ten gunste van links. De kniepeesreflex was beiderzijds verzwakt. Er waren rechtsteken van een aandoening der pyramidebanen. Zij had een intentietremor, een nystagmus en een lichte symmetrische hydrocefalus. De liquor vertoonde geen afwijkingen.
- Bij een meisje van 26 vond Cartellieri verwijde ventrikels met een normale liquor en sella turcica, een hersenatrofie en tekenen van een pyramidebaanlaesie rechts. De patiënte had pas sinds negen maanden klachten en sinds die tijd had zij meer dorst. Het bloedsuikergehalte bleek niet te stijgen op de toediening van adrenaline. Hij dacht aan een stoornis aan het hypofyse-diëncefalonsysteem, en meent dat het vinden van neurologische afwijkingen bij patiënten met het syndroom van Marfan ervoor pleit, dat alle kiembladen zijn aangedaan.
- Traisman (502) vond bij een jongen van negen maanden met het syndroom van Marfan een fibrillatie van de tong, een afwezigheid der diepe reflexen, het uiterlijk van het syndroom van Oppenheimer-Werdnig-Hoffmann, een arthrogryposis en spierslapte. Pathologisch-anatomisch vond hij, in vergelijking met normalen, een statistisch significante vermindering van het aantal voorhoornzellen in het caudale deel van het ruggemerg.
- M. Schachter 1947 vond bij een meisje van vijftien jaar met het syndroom van Marfan: convulsies, een intelligentiequotiënt van 36, enuresis, een linkszijdige parese, microcéfalie en



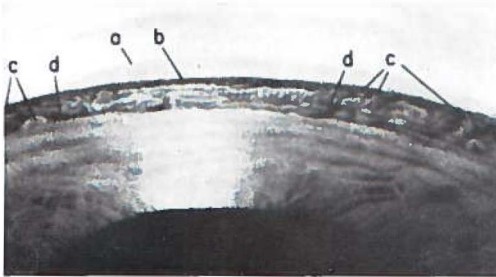
Afb. 17 Ruimtelijke reconstructie kamerhoek mens. Trabeculum corneosclerale in lagen afgeprepareerd.



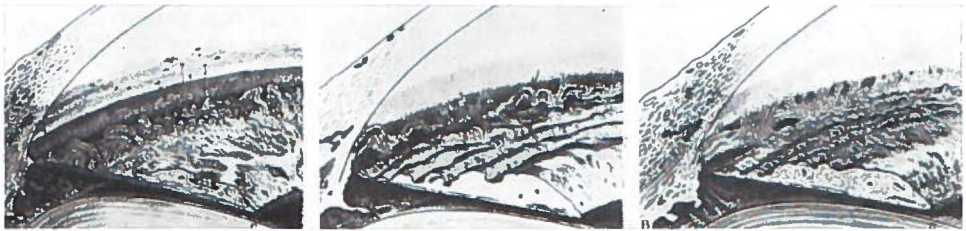
Afb. 18 Oogkamerhoek met ligamentum pectinatumvezels.



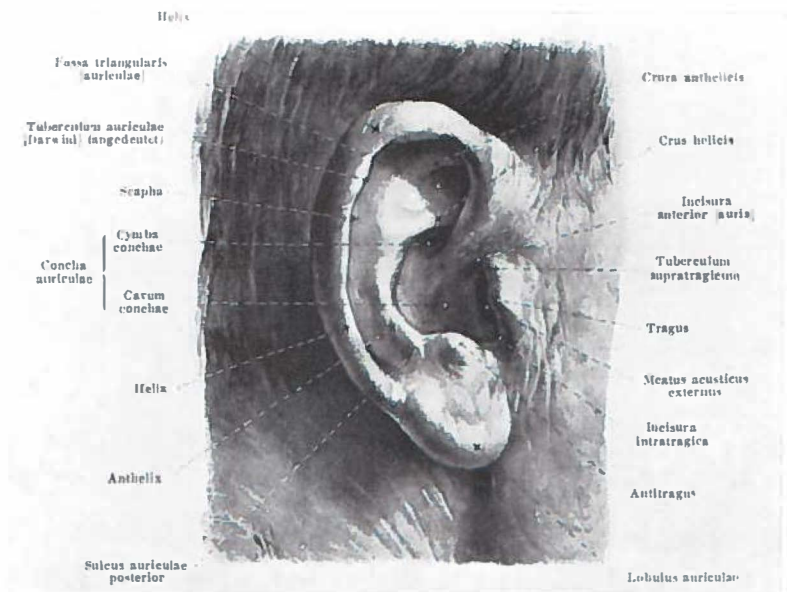
Afb. 19 Ligamentum pectinatumvezels (b).



Afb. 20 Irisuitlopers (c) met vaatjes (d).



Afb. 21 Dunne iriswortel en abnormale vaatjes in irisuitlopers.



Afb. 22 Het uitwendig oor.

afwezigheid van diepe reflexen. Bij de obductie bleken de frontaalkwabben onderontwikkeld en werd de hersenschors atrofisch bevonden.

Microcefalie: 495 en 206

Psychiatrische stoornissen

Het oordeel over de verstandelijke vermogens van de patiënten met het syndroom van Marfan is in de literatuur nogal uiteenlopend. Men dient bij de beoordeling van de intelligentie natuurlijk rekening te houden met de slechte visus, de habitus- en cardiovasculaire afwijkingen en de gevolgen hiervan, welke een indruk kunnen wekken van debiliteit, ofschoon deze niet bestaat. Dit laatste blijkt vaak als men deze stoornissen, voorzover mogelijk, corrigeert en de kinderen plaatst op scholen voor slechtzienden.

Volgens Burch (75), Rados (418), Ross (441) en McKusick (322) blijken de verstandelijke vermogens van deze patiënten meestal normaal.

Stewart (485) zegt daarentegen, dat men het syndroom van Marfan nogal eens vindt bij debielen. Last (292) geeft in zijn literatuuroverzicht aan, dat een zekere mate van zwakzinnigheid bij de patiënten met het syndroom van Marfan in 4,6 procent, en bij de normale bevolking in 2-10 procent, voorkomt.

Een *oligofrenie* werd herhaalde malen beschreven: 39, 104B, 132, 192: 4x, 304: 3x, 314C, 479, 485, 495: 2x, Wahl 1940 en McGraw 1945.

Crémieux (102) beschrijft een jongen van vijftien jaar met neurologische en psychiatrische stoornissen, welke echter na een kinkhoestencefalitis ontstonden. Austin (16) beschrijft eveneens neurologische en psychiatrische stoornissen, welke echter ontstonden na een afsluiting der arteriae carotis communes.

Psychiatrische stoornissen werden uitvoerig beschreven in het proefschrift van Boutron (1949, Paris), en door M. Sachter (1947): 12x.

Lekieffre (314C) maakte bij zes patiënten een elektro-encefalogram. Bij vier van hen vond hij geen afwijkingen, bij twee lichte subcorticale stoornissen, en bij één van deze twee, difasische punten over de rechter hemisfeer.

Karakterstoornissen: 292, 304, 441, 453, 519, Zuber 1930, Larsen 1935, Glanzman 1940, Tramer 1948 en Euzière 1951.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BESCHRIJVINGEN VAN HET ZENUWSTELSEL

Tallose malen werden aan het zenuwstelsel bij pathologisch-anatomisch onderzoek geen afwijkingen gevonden aan:

het gehele zenuwstelsel: 63 en 551;
het centraal zenuwstelsel: 502;
de hersenen: 15 en 485;
het ruggemerg: 421;
de perifere zenuwen: Larsen 1935, en Sillevius Smit 1953.

Deze normale pathologisch-anatomische bevindingen pleiten ook wel heel sterk tegen de theorieën welke de oorzaak van het syndroom van Marfan zoeken in afwijkingen van het centrale zenuwstelsel.

Slechts een enkele maal werden afwijkingen in het zenuwstelsel gevonden:

Weill (535) vond een maal een partiële aplasie van de falx cerebri aan de voorkant, ter hoogte van de vergroeide voorkwabben. Traisman (502) vond een verminderd aantal voorhoornzellen in het caudale deel van het ruggemerg. Tuna (505) vond capillaire teleangiëctasieën in de hersenen. Olcott (383) vond een onderontwikkeling van de frontaalkwabben met een atrofie van de cortex cerebri. Schachter (1947) vond een onderontwikkeling van de frontaalkwabben en de hersenschors. Bertrand (40) vond bij een jongen van 2¹/₂ maand een duidelijk vertraagde myelogenese in de hersenen, talrijke degeneratiehaarden in de schors, een gestoorde ontwikkeling van de pyramide- en pontocerebellaire banen, en een atrofie van het cerebellum. Er bestond een algemene graciliteit van het gehele intracorticale vaatsysteem, waarvan de wand slechts uit één simpele epitheellaag bestond. Aan de jongere centra was niets abnormaals te vinden. De cellen van Purkinje waren normaal.

Neurologische en psychiatrische afwijkingen lijken ons al met al niet typisch bij het syndroom van Marfan te horen, en wij vermelden ze dan ook voornamelijk, omdat op deze zeldzaam voorkomende stoornissen nog verschillende aetiologische theorieën zijn opgebouwd.

Hoofdstuk IX

NIERAFWIJKINGEN

Rados (419) vermeldde geen nierafwijkingen in zijn lijst van patiënten tot 1942, hetgeen ook gebruikt werd als een argument tegen de mesodermale theorie, daar de nier mesodermaal van oorsprong is en dus normaal zou zijn. De nierafwijkingen zijn ook pas de laatste tijd bij het syndroom gevoegd door Booth (53) 1957 en Loughbridge (310) 1959.

Wij ontdekten de volgende vermeldingen in de literatuur:

Ectopische nier: 160 (met hydronefrose) en 383

Kleine nieren: 63 en 350

Hypertensie: 317: 2x (nierfunctie onbekend)

Hoefijzernier: 151

Cystenieren: 425 (pathologisch-anatomisch bewezen) en 462

Torsie van één nier en van beide testikels: 553C

Hydronefrose: 252

Weijers (551) vermeldt een eenzijdige verdubbeling van het nierbekken en de ureteren.

Castleman (89) vermeldt een dubbele ureter met hydronefrose links.

Steinberg (479) beschrijft bij een meisje van tien jaar een uraemie bij een bilaterale congenitale hydronefrose en hydro-ureter. Er bestond een passagebelemmering aan de uretermond links, en pogingen om deze op te heffen via een ureterostomie en een pyelostomie hadden geen succes. Bij obductie werd rechts een klein fibrotisch parenchymischilletje gevonden rond de wijde pyela, en links een chronische pyelonefritis, terwijl de uretermond daar vrij bleek.

Dexter (119) vond bij een patiënt met een langdurige hypertensie en een dilatatatie der nierbekkens, een verdubbeling van het nierbekken en de calyces aan één kant.

Booth (53) vond een maal cystenieren met „clubbed calyces” en pyelonefritis, en ook een maal een chronische pyelonefritis met een vernauwing van de rechter ureter en hydronefrose rechts. Pathologisch-anatomisch werd aan de rechter ureter geen vernauwing gevonden.

Bolande (79L) vond een maal een congenitale stenose op de pyelum-ureter overgang met hydronefrose bij een jongen van 2 $\frac{1}{2}$ jaar.

In het British Medical Journal (63) wordt vermeld, dat bij een groep van 25 patiënten met het syndroom van Marfan bij een gericht onderzoek zeven

maal een nierafwijking werd gevonden: nl. een maal kleine nieren, een maal een kleine linker nier, een maal een congenitale ureterstrictuur met pyelonefritis, een maal een wandelnier rechts, een maal een dubbele ureter met pyelonefritis, een maal een pyelonefritis, en een maal een chronische glomerulonefritis.

Loughbridge (310) vermeldt de volgende afwijkingen bij acht patiënten: (zij vermeldt helaas niet welk percentage van al haar patiënten deze acht vormden)

1. „A bilateral clubbing of calyces” met een rechter nier die groter was dan de linker, een chronische pyelonefritis en maligne hypertensie
2. „Bilateral clubbing of calyces” en chronische pyelonefritis met hypertensie
3. „Bilateral clubbing of calyces”, een megalo-ureter en chronische pyelonefritis met hypertensie
4. Een ectopische linker nier met chronische pyelonefritis en hypertensie
5. Een dubbele rechter nier met een dubbele ureter met een gedeeltelijke dilatatie der kelken en recidiverende unilaterale pyelonefritis
6. Een unilaterale pyelonefritis met hypertensie
7. Een dubbele rechter nier met een dubbele ureter met chronische pyelonefritis en hypertensie. Links bestond geen nier.
8. Een dubbele rechter nier met een dubbele ureter met acute uraemie en een abortus.

Zij zegt, dat men aan de mogelijkheid van het bestaan van nierafwijkingen bij het syndroom van Marfan moet denken en er actief naar moet zoeken. Soms is van hun bestaan niets bekend. Omgekeerd moet men bij congenitale of moeilijk verklaarbare nierziekten aan het syndroom van Marfan denken, o.a. bij de dubbelzijdige pyelonefritis met hypertensie op jonge leeftijd.

De aard van de nierlaesie is wisselend, en het is vaak niet met zekerheid uit te maken of de structurele abnormaliteiten congenitaal zijn. Lang niet altijd worden bij pathologisch-anatomisch onderzoek afwijkingen van de nieren gevonden (53, 63, 69 en 202). McKusick (316) gelooft aan een „abiotrofie”, dus een minder goed aangelegd zijn van de nieren of van delen ervan, waardoor ze minder bestand zijn tegen de normale belasting. Ook Goldbleen (1957) en Marshall (1956) geloven dat, bij het syndroom van Marfan, in de nieren door hun hypoplasie en misvorming, gemakkelijker afwijkingen kunnen ontstaan.

Het lijkt ons nog te vroeg om te kunnen uitmaken of de beschreven nierafwijkingen specifiek behoren bij het syndroom van Marfan, doch dit lijkt wel waarschijnlijk. Het blijft grote aanbeveling verdienen om op hun bestaan in de toekomst met zorg te gaan letten. Opvallend is de waarneming van Loughbridge over het frequent voorkomen van chronische pyelonefritis.

Hoofdstuk X

ZELDZAME AFWIJKINGEN

In een apart hoofdstuk hebben wij nog de, zeldzaam bij het syndroom van Marfan voorkomende, afwijkingen ondergebracht, welke o.i. niet passen in de vorige hoofdstukken:

Hazelip: 17

Macroglossie: 17 en 445

Diep gegroefde tong: van Buchem (68)

Glossoptose: Zuber 1930

Gespleten huid: 11, 79F, 199 en Zuber 1930

Tonsilatrofie: 188

Hoge, krakende stem: 55: vele malen en 147

Brachyoesofagus met hernia diafragmatica: Kovacevic 1945

Hernia van maag en colon door het foramen Morgagni: 154

Gastro-intestinale ptosis: 163 en 252: 2x

Ptosis van de maag: 85

Abnormaal lange darm: 39 en 445

Inheemse spruw: C. Ethertsen

Incomplete draaiing van het colon (sigmoid en colon descendens rechts): 377

Slechte fixatie van het mesenterium: 104F: 2x

Serpigineuze ulcera in colon en sigmoid: 470

Argentaffinoma van het ileum: 470

Prolaps van het rectum: Caussade 1939

Ileus: 482 en 310

Multipole diverticula van dunne en/of dikke darm of blaas: 104F: 3x en 305

Eigenaardige misvorming van de rechter leverkwab: Morganti 1932

Onverklaarbare hepatomegalie: Sinha 463

Onverklaarbare hepatosplenomegalie met hypersplenisme: 506

Asymmetrie van de mammae: 132, 206 en 339

Supernumeraire tepel: 548

Hydrocèle: 378

Cysto- en rectocèle: 243

Congenitale lues: 421 en 514

Micropolyadeneia diffusa: 42

Samengaan van het syndroom van Marfan met neurofibromatosis van Recklinghausen: 478, syndroom van Klippel-Trenonay in de familie van de patiënt: 314C, syndroom van Lightwood: 268, Hand-Schuller-Christiaan: Sosman 1932 en Troxler 1946, tuberous sclerosis: G. Berg 1939 en 1941, en met Ehler-Danlos: Goodman (214C).

Op deze plaats willen wij tevens nog vermelden, dat geen pathologisch-anatomische afwijkingen gevonden werden in de lymfklieren, de lever en de milt (53).

McKusick (364F) beschouwt deze, slechts een of twee maal bij het syndroom van Marfan beschreven, afwijkingen als coïncidenteel. Daartegenover stelt hij de afwijkingen die bij het syndroom van Marfan niet vaak voorkomen, doch te vaak om toevallig te zijn, en die hij secundair noemt. Mogelijk schept het syndroom van Marfan een omgeving, waarin andere congenitale afwijkingen zich vaker dan normaal manifesteren.

Samenvattend zegt McKusick nog (317), dat naast de afwijking in de aorta en de hartkleppen geen specifiek pathologisch-anatomisch substraat voor het syndroom van Marfan gevonden is en er dan ook in de meerderheid der gevallen buiten de aorta en het hart geen afwijkingen gevonden werden. Wij zouden hierbij dan nog een beperking willen maken voor de oogafwijkingen en, misschien, de nierafwijkingen.

Hoofdstuk XI

FREQUENTIE VAN HET VOORKOMEN VAN DE VERSCHILLENDE SYMPTOMEN

De hierover in de literatuur opgegeven getallen lopen nogal uiteen. De verschillen tussen de opgegeven frequenties voor bepaalde groepen symptomen (bijvoorbeeld de oogafwijkingen) zijn echter gemakkelijk te verklaren, als men de volgende punten in aanmerking neemt:

1. De auteur die de cijfers opgeeft kiest zijn literatuur, ook al streeft hij ernaar een volledig overzicht te geven, vaak al met de nadruk op de eigen specialisatie.
2. Het onderzoek der patiënten is dikwijls onvolledig of te eenzijdig vanwege de specialisatie van de onderzoeker.
3. De beschrijvingen zijn niet altijd uitgebreid genoeg, mede omdat het volledige ziektebeeld niet van de aanvang af bekend was.
4. Het aantal patiënten is vaak te gering.
5. Er zijn families waarin bijvoorbeeld de cardiovasculaire afwijkingen meer op de voorgrond staan, en andere families waarin meer oogafwijkingen voorkomen.
6. Een bestudering van de overleden patiënten geeft een valse indruk, omdat deze zeker de zwaarst getroffen groep vormen.

In de oogheelkundige literatuur vindt men bijvoorbeeld vaak slechts een minimale vermelding der habitusafwijkingen, der cardiovasculaire afwijkingen en der hereditieit, en worden de frequenties van optreden van de niet oogheelkundige symptomen dan ook veel te laag opgegeven. In de cardiologische, de interne en de paediatrische literatuur wordt vaak de oogheelkundige, en soms ook de cardiologische, zijde te veel verwaarloosd, evenals de erfelijkheid.

De onderzoeksmethoden zijn in de loop der jaren sterk veranderd en verbeterd. Zonder een uitgebreid cardiovasculair onderzoek (met eventueel een retrograde aortografie) kan men soms zeer moeilijk de vaak gevonden systolische souffles bij de patiënten met thorax- en wevelkolomafwijkingen interpreteren. Deze souffles werden in het verleden vaak lichtvaardig opgevat als een bewijs voor het bestaan van een congenitaal vitium cordis, zelfs zonder een verdere aanduiding van het type hiervan.

Ook ziet men, om nog een voorbeeld te noemen, dat de oudere auteurs als meest frequente cardiovasculaire afwijking (ook bij de obducties) het open

foramen ovale opgaven, terwijl nu wel evident is, dat de afwijkingen in de sinus aortae, de aortaring en de aorta ascendens veel vaker voorkomen.

Nierafwijkingen werden tot nu toe vrijwel niet gerapporteerd, terwijl ze thans door Loughbridge (310) acht maal beschreven worden (zij vermeldt niet op hoeveel patiënten), en er, blijkens het artikel in „The British Medical Journal” (63), van 25 patiënten met het syndroom van Marfan zeven nierafwijkingen hadden.

Ernstige skeletafwijkingen en klachten vindt men bij Sinclair (462) en Jéquier (252) veel frequenter vermeld dan bij andere auteurs.

Breton (60) drukt dit alles als volgt krachtig uit: „De cardioloog zegt, dat het syndroom van Marfan niet frequent is, doch de cardiologische afwijkingen ervan wel, en de oogarts vindt het syndroom van Marfan wel frequent, doch de cardiovasculaire afwijkingen ervan niet”.

Het oordeel over de heredititeit van het syndroom wordt vergemakkelijkt doordat we weten, dat deze dominant is en doordat het ziektebeeld, althans in zijn klassieke vorm, zeer opvallend is, doch zonder een nauwkeurig en uitgebreid familieonderzoek kan men hier onmogelijk een juiste indruk van krijgen.

Een goed beeld zal men pas kunnen verkrijgen als iedere patiënt door oogarts, internist of kinderarts en, zo nodig, door cardioloog of orthopaed nagezien wordt, en er een uitgebreid familieonderzoek wordt verricht. Het is ons daarbij persoonlijk ook nog sterk opgevallen hoe betrekkelijk de waarde van een, zelfs zeer nauwkeurige en uitgebreide, anamnese kan zijn, ook bij intelligente patiënten.

Met al deze beperkingen voor ogen, laten wij hier enige opgaven volgen van de frequenties van vóórkomen der verschillende symptomen.

Rados (419) vond bij 204 patiënten, tot 1940 in de literatuur beschreven, de volgende frequentieverdeling (tabel 11):

Tabel 11 Frequentie van vóórkomen der verschillende symptomen van het syndroom van Marfan Oogafwijkingen

Soort patiënten	Mannen			Vrouwen		
	Dislocatio lentis of iridodonesis	Andere oogafwijkingen	Geen oogafwijkingen	Dislocatio lentis of iridodonesis	Andere oogafwijkingen	Geen oogafwijkingen
Typische patiënten	63	13	7	49	21	21
Atypische patiënten of formes frustes	10	3	4	4	2	6
	73	16	11	53	23	27

Cardiovasculaire afwijkingen

Soort patiënten	Mannen			Vrouwen		
	Vitium cordis	Souffle of ander licht symptoom	Geen cardiale afwijkingen	Vitium cordis	Souffle of ander licht symptoom	Geen cardiale afwijkingen
Typische patiënten	12	20	51	13	19	60
Atypische patiënten of formes frustes	0	0	17	0	1	11
	12	20	68	13	20	71

Herediteit

Soort patiënten	Positief	Mannen	Negatief	Positief	Vrouwen	Negatief
		Dubieus			Dubieus	
Typische patiënten	24	16	42	22	17	53
Atypische patiënten of formes frustes	11	3	3	2	2	8
	35	19	45	24	19	61

Oorafwijkingen

Misvorming	Mannen		Misvorming	Vrouwen	
	Stoornis in het gehoor	Normaal of niet vermeld		Stoornis in het gehoor	Normaal of niet vermeld
21	2	78	14	4	86

Combinatie van oog- en cardiovasculaire afwijkingen

	Mannen	Vrouwen	Totaal
Gecombineerd met anomalieën van de oren	12	4	16 (m:v = 3: 1)
Zonder anomalieën van de oren . . .	17	24	41 (m:v = 17:24)
	29	28	57
Totaal aantal patiënten	101	113	205

Ross (441) vond bij 117 patiënten, tussen 1942 en 1949 beschreven, de volgende frequentieverdeling van symptomen:

74 procent had oogafwijkingen, en wel het meest frequent een ectopia lentis en iridodonesis;

70 procent had enige skeletafwijkingen;

40 procent had een hoog smal gehemelte;

ruimt 20 procent had een congenitale hartafwijking;

bijna 20 procent had een afwijking aan het uitwendige oor;

41 procent had een vermindering van het subcutane vet;

31,7 procent had slappe ligamenten;

19 procent had een oud uiterlijk;

9,4 procent had een spieratrofie;

23,9 procent had contracturen.

Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten was gelijk. Er was geen enkele patiënt die alle genoemde symptomen had. De meest frequente combinatie van symptomen was die van een subluxatio lentis met een hoog gehemelte en enige habitusafwijkingen.

Arbenz (12) 1944, geeft in de nu volgende, aan de literatuur ontnomen, tabel 12 een overzicht van de frequenties van de verschillende combinaties van symptomen bij 161 patiënten:

Tabel 12 Frequentie van verschillende symptoomcombinaties bij 161 patiënten met het syndroom van Marfan

		In deze tabel betekent:
A + O — H + WS + F + :	2	O = ectopia lentis, lensdislocatie, coloboma lentis of iridodonesis
A + O + H + WS + :	8	A = lange, graciele extremiteiten
A + O + H + F + :	3	+ grote lengte
A + O + WS + F + :	5	+ weinig ontwikkeld spierweefsel
A + O + H + :	2	+ weinig ontwikkeld subcutaan vetweefsel
A + O + WS + :	31	+ dolichocéfalie
A + O + F + :	6	+ abnormaal beweeglijke gewrichten
A + H + F + :	1	+ arachnodactylie
A + H + WS + :	3	H = congenitaal of verworven vitium cordis
A + WS + F + :	10	WS = kyfose, spina bifida, pecten carinatus of excavatus
A + O + :	58	F = plat- en klompvoet, hallux valgus, hamertenen of een calcaneusspoor
A + H + :	3	
A + WS + :	7	
A + F + :	6	
A + (waaronder patiënten voor wie H en O niet waren vermeld) :	16	
	161	

Last (292) 1957 vond bij 292 patiënten uit de literatuur de volgende symptoomfrequentie:

arachnodactylie	in 81 procent	miosis, die resis-	
bilaterale		tent was tegen	
lensdislocatie	in 78 procent	myadriatica	in 11 procent
wervelkolomdefor-		irisatrofie	in 10 procent
miteiten	in 37 procent	lenscolobomen	in 7 procent
voetanomalieën	in 23 procent	blindheid	in 6 procent
excessieve myopie	in 12 procent	aangeboren vitium	
sfaerofakie	in 12 procent	cordis	in 14 procent
		aneurysma aortae	in 4 procent
		hereditieit (206 anam-	
		neses) positief	in 81 procent

Frequentie van cardiovasculaire afwijkingen volgens de literatuur:

Piper (405) 1926:	30 procent	Viaud (520) 1948:	40-60 procent
Thaden (496) 1929:	60 procent	Sautter (446) 1949:	50 procent
Weve (540) 1931:	25-30 procent	Goyette (201) 1953:	50 procent
Norcross (377) 1937:	40-50 procent	McKusick (317)	
Marfan (333) 1937:	40 procent	1958:	43,8 procent
Baer (23) 1943:	30 procent		

Fahey (149) vond bij 52 patiënten uit de literatuur met een wervelkolomver-
kromming:

37 maal een skoliose
8 maal een kyfioskoliose
7 maal een kyfose

Frequentie der lensdislocaties volgens de literatuur:

Morard (354)	50 procent	Marks (335)	50-80 procent
Marfan (333) 1938	meer dan	Francheschetti (526)	70 procent
	50 procent	McKusick (317)	80 procent
Burch (75)	70 procent	Weve (540)	33 procent

Lekieffre (314C) vond van zijn 40 patiënten bij twaalf cardiovasculaire en bij
39 oogafwijkingen.

Breton (60) vond bij 55 eigen patiënten in 26 families tien maal een cardio-
pathie, dus in 19 procent. Oogafwijkingen vond hij in bijna 100 procent en een
hereditieit in 87 procent. Hij wijst erop, dat er families zijn met veel cardiovas-
culaire afwijkingen, en andere met veel oogafwijkingen. Hij had één familie
waarin zestien patiënten voorkwamen, allen zonder enige cardiovasculaire af-
wijking.

Voor de verdere gegevens, die wij zelf in de literatuur vonden, verwijzen wij
naar hoofdstuk XIV.

Hoofdstuk XII

AETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Over de aetiologie en pathogenese van het syndroom van Marfan is nog steeds niets met zekerheid bekend.

Het wordt nu wel door niemand meer betwijfeld, dat het een irregulair dominante, hereditaire aandoening is en dat dus waarschijnlijk één of meer genen afwijkend zullen zijn. Waardoor deze afwijkingen in de genen bij het syndroom van Marfan primair in de solitaire gevallen ontstaan, is echter nog duister, evenals de wijze waarop zij leiden tot de bij het syndroom van Marfan gevonden afwijkingen.

Talloos zijn de theorieën die men heeft opgesteld om een verklaring te geven van de aetiologie en de pathogenese. Wij zullen van die theorieën nu een overzicht geven, doch merken eerst en vooral op, dat de begrippen aetiologie en pathogenese in deze theorieën vaak niet scherp gescheiden werden en sommige slechts één ervan behandelden. Verder zij er op gewezen, dat verschillende theorieën uitgaan van het vinden bij patiënten met het syndroom van Marfan van, hierbij weliswaar zeldzame, afwijkingen, die ook zouden kunnen passen in een ander ziektebeeld, waarna dan een associatie gezocht wordt tussen het syndroom van Marfan en dit ziektebeeld.

De eerste tien theorieën geven wij weer in kleine letters, daar zij, hoewel hardnekkig steeds weer in de literatuur opduikend, ons voornamelijk van historisch belang lijken. Wij behandelen ze dan ook hoofdzakelijk om hun zwakte aan te tonen en om ze hierna definitief te kunnen verwerpen.

THEORIE I

Deze zocht de verklaring voor het ontstaan van het syndroom van Marfan in factoren die de geslachtscellen der ouders of het embryo nadelig zouden beïnvloeden. Zo werd gedacht aan een „uitputting” van het moederlijk kiemplasma, of aan een zeer jonge leeftijd van de moeder (Dupérie 132), en aan een bloedverwantschap of een alcoholisme der ouders (Weill 535). Anderen dachten aan schadelijke factoren, die tijdens de graviditeit zouden inwerken: congenitale lues (Weill 535 en Tupinamba 507), rubeola of andere infectieziekten (55, 188 en 485), roentgenstralen, rhesus antagonisme, stofwisselingsziekten of intoxicaties. Tegen al deze theorieën pleiten wel sterk de zeldzaamheid van het optreden der aangegeven factoren in combinatie met het syndroom van Marfan (257), de nu wel vaststaande dominante heredititeit hiervan, en het feit dat het syndroom even vaak van vaders als van moeders zijde overgeërfd wordt. Deze theorie is nu wel geheel vervallen.

THEORIE 2

Een nog vaak naar voren gebrachte theorie is die van de samenhang met de *status dysraficus*. Wij gaan hier wat dieper op in, omdat ons bleek dat bij velen nog een verwarring bestaat over de juiste positie van de status dysraficus ten opzichte van het syndroom van Marfan.

Syringomyelie is een erfelijk ziektebeeld, en in de familie van patiënten met syringomyelie worden vaak allerlei symptomen gevonden, waaraan Passow (396-401) en Bremer (397) de naam gaven van „status dysraficus”, en die in uitgesproken vorm karakteristiek zijn voor syringomyelie.

Bremer vond bij de syringomyelie en de status dysraficus dezelfde pathologisch-anatomische afwijkingen, namelijk een gliawoekering en holtevorming rond het canalis centralis van het ruggemerg en de medulla oblongata. Volgens Hennenberg (396) ontstaat deze gliawoekering uit embryonale celresten, die hij dan ook vond in het cervicale ruggemerg. Die celresten zouden daar komen door een foutieve sluiting (dysrafia) van het ruggemerg.

Passow ziet dus de status dysraficus als een overerfelijk constitutietype, te wijten aan een embryonale ontwikkelingsstoornis van het ruggemerg. Hierbij kunnen de oorsprongcellen van de sympathicus aangetast worden, hetgeen in het zwaarste geval kan leiden tot een syringomyelie. Hij vond deze status dysraficus bij 80 procent der patiënten met een syndroom van Horner en/of een heterochromie van de iris. Een steun voor deze hypothese vond hij nog in het feit, dat doorsnijden van de halssympathicus bij jonge konijnen homolateraal een beeld geeft met: een depigmentatie en atrofie van de iris en het corpus ciliare, een atrofie van het gelaat, een syndroom van Horner, een parese der nervi facialis en trigeminus, en een onderontwikkeling en hypopigmentatie van één mamma (399).

Bij de status dysraficus vindt men de volgende symptomatologie (397 en 534):

- A. Sternum anomalieën, en wel vooral een pecten excavatus
- B. Kyfo(scoliosis)
- C. Een grootteverschil der mammae, waarbij de kleinste lichter gepigmenteerd kan zijn en steeds gelegen is aan de kant der oogafwijkingen
- D. De spanwijdte kan groter zijn dan de lichaamslengte, door de kyfose en door een vergroting van de armlengte
- E. Scapulae alatae
- F. Vochtige, koude handen met acrocyanose. Meestal bestaat hierbij een hypertrofie der weke delen, doch soms ook een atrofie met strakke huid
- G. Een krommingstendens der vingers, die naar ulnair pleegt toe te nemen. De vingers zijn niet verlengd
- H. In ongeveer 25 procent der gevallen worden segmentale, niet progressieve sensibiliteitsstoornissen gevonden
- I. In ongeveer éénderde der gevallen vindt men stoornissen die berusten op afwijkingen in de pyramidebanen
- J. Trofische stoornissen
- K. Functiestoornissen in bepaalde spiergroepen met verstoring van het spierevenwicht
- L. Unilateraal optreden van het syndroom van Horner en een heterochemie
- M. Als zeldzame afwijkingen worden soms bij de status dysraficus aangetroffen:
 - a. anomalieën van het uitwendige oor;
 - b. een hoog of gespleten gehemelte;
 - c. anomalieën van de tandinplanting;
 - d. asymmetrie van het gelaat;
 - e. beharingsafwijkingen;
 - f. afwijkingen in de zweetvorming;
 - g. spina bifida occulta;
 - h. klomp- en platvoet;
 - i. zwemvliesvorming.

Passow vond nu bij zes leden van één gezin (de moeder en vijf kinderen), en ook bij twee

losstaande gevallen van het syndroom van Marfan, een arachnodactylie, een lensdislocatie en een pecten carinatus, bij vier van hen een atrofie van het subcutane vetweefsel, en bij twee te lange armen. Bovendien hadden allen een verkromming van de wervelkolom, vochtige, koude handen, zweetanomalieën, een verkromming van de pinken, een hoog gehemelte, zwemvliesvorming en een asymmetrie van het gelaat. Bij allen bestond bovendien een bilaterale mateheid van de iris, die haar normale reliëf geheel miste (397).

De combinatie van de status dysraficus met het syndroom van Marfan werd ook gevonden door Kurz (286), Ennema (397), Wagner (527) en Charamis (91).

Door deze vondst kwam Passow tot zijn theorie van de samenhang tussen de status dysraficus en het syndroom van Marfan. Hij zegt hierover het volgende

„De veranderingen aan de extremiteiten en de thorax zijn wel niet identiek, doch er is toch bij beide aandoeningen een dystrofie in hetzelfde gebied, en de symptomatologie van beide beelden komt toch wel sterk overeen. De veranderingen aan het oog bij het syndroom van Marfan zijn weliswaar bilateraal en die bij de status dysraficus unilateraal, doch beide aandoeningen hebben dezelfde pathogenese, namelijk een dystrofie (slechte ontwikkeling en pigmentarmoede) van de iris, het corpus ciliare en misschien ook van de uvea. De lensdislocatie en de kleinheid der lenzen, welke volgens Weve ook berusten op een dystrofie, zijn waarschijnlijk secundair aan de dystrofie van de iris en het corpus ciliare. De experimenteel verkregen dystrofie (pag. 129) van de iris en het corpus ciliare lijkt sterk op die welke men vindt bij het syndroom van Marfan. De arteriën van de iris en van de membrana pupillaris komen uit de lange achterste ciliair-arteriën, en bij het syndroom van Marfan is er vaak een dystrofie van het stroma en het pigmentblad van de iris en een persisterende pupillairmembraan. De oogsymptomen bij het syndroom van Marfan en bij de status dysraficus kunnen verklaard worden door een dysrafia van het cervicale ruggemerg. Deze leidt namelijk tot een paralyse van de motore en de trofische vasomotore vezels van de cervicale sympathicus, waaruit een stoornis in de tunica vasculosa lentis, vooral in het gebied der achterste lange ciliair-arteriën, voortvloeit, met als gevolg een dystrofie van de lens met microfakie en lensdislocatie, en een dystrofie van de iris. De variatie in de localisatie en in de uitgebreidheid der afwijkingen in het ruggemerg kan de grote verschillen in ernst en uitgebreidheid van de klinische beelden verklaren. De hereditaire van beide symptomen is ook dezelfde”.

Wegelijs denkt aan de mogelijkheid, dat de beschreven afwijkingen in het ruggemerg slechts de oorzaak kunnen zijn van het optreden van de skeletaafwijkingen bij het syndroom van Marfan.

Tegen de theorie van Passow en Wegelius zijn de volgende zeer ernstige bezwaren aan te voeren, die haar ons inziens uiterst onwaarschijnlijk maken (333 en 541):

A. De klinische beelden der habitusafwijkingen van de status dysraficus en het syndroom van Marfan zijn toch wel sterk verschillend. Bij de status dysraficus ontbreken de verlenging der benen, voeten, handen en vingers, de vergroting van de lichaamslengte, de lange, dunne boten, de geringe ontwikkeling van spierweefsel en subcutaan vetweefsel en de dolichocéfalie.

B. De oogafwijkingen bij de status dysraficus zijn unilateraal. De lensdislocatie, de microsfærofakie en de zonula afwijkingen komen bij de status dysraficus niet voor, en de heterochromie en het syndroom van Horner zijn bij het syndroom van Marfan uiterst zeldzaam.

C. In de beschouwingen van Passow, zelfs in zijn publicatie van 1957, wordt met geen woord gerept over de karakteristieke aorta-afwijkingen bij het syndroom van Marfan, die dan ook bij de status dysraficus niet voorkomen.

D. Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van het ruggemerg en de medulla oblongata bij patiënten met het syndroom van Marfan werden de, bij de status dysraficus beschreven, afwijkingen, niet gevonden.

E. Bij het syndroom van Marfan werd slechts zelden tegelijk een status dysraficus gevonden en bij de status dysraficus zelden een syndroom van Marfan.

THEORIE 3

Uit het soms gecombineerd voorkomen van het syndroom van Marfan met een Friedreichse

ataxie en uit het hierbij voorkomen van oogafwijkingen, zoals een congenitaal cataract, van een spieratrofie, van een hypotonie der spieren, van een holvoet en van een myocarditis (287), hebben sommigen geconcludeerd, dat er een samenhang zou zijn tussen beide ziekten (Moro (356) en Slack (448)). Bij nauwkeuriger beschouwing hebben noch de habitusafwijkingen, noch de oog- of de cardiovasculaire afwijkingen van het syndroom van Marfan een redelijke mate van overeenkomst met de Friedreichse ataxie; de combinatie van beide beelden is dan ook slechts drie maal vermeld.

THEORIE 4

Ook voor de theorie van Faldi (152), dat het syndroom van Marfan ontstaat door een heredodegeneratieve afwijking in het prosencefalon, waaruit de hypofyse en het diëncefalon ontstaan, ontbreekt iedere klinische en pathologisch-anatomische aanwijzing.

THEORIE 5

Mery en Babonneix (362) vonden bij een patiënt met het syndroom van Marfan roentgenologisch een vergroting der epifysen en van het kraakbeen der gewrichten, waardoor de botten verder uiteen komen en de gewrichtsspleet wijder wordt, en meenden dus de skeletafwijkingen bij het syndroom van Marfan, althans ten dele, te kunnen verklaren op grond van een hyperchondroplasie. Dezelfde roentgenologische bevinding werd later nog enige malen vermeld (36, 51, 75 en 91), doch de combinatie met het syndroom van Marfan blijft zeldzaam. De hyperchondroplasie vormt geen verklaring voor de oog- en cardiovasculaire afwijkingen en werd pathologisch-anatomisch ook slechts één maal gevonden. Ook de, slechts door Frontalli 1930 en Giraud (194) gevonden, supernumeraire beenkernen kunnen moeilijk als een verklaring gelden voor de overmatige lengtegroei der extremiteiten, en zeker niet voor hun versmalling.

Lambie (313) gelooft aan een stoornis in de mesenchymale weefsels als oorzaak van het syndroom van Marfan en wijst erop, dat er bij de groei van een bot een toename in de lengte is én een inpassen van het nieuw gevormde botweefsel in het model van het bestaande been. Bij het syndroom van Marfan zouden deze beide facetten versterkt zijn door hyperactiviteit van het mesodermale kraakbeen, en in die zin mag men volgens hem ook wel van hyperchondroplasie spreken; hierin ziet hij ook de verklaring voor de dolichosténomélie, de versterkte ribgroei en de dolichocéfalie.

THEORIE 6

DE ENDOCRINE THEORIEËN

De voornaamste van deze theorieën zoekt de oorzaak van het syndroom van Marfan in een hyperfunctie van het eosinofiele deel van de hypofysevoorkwab, al of niet met een hypofunctie van de andere delen hiervan (54, 168, François (178), 404, 445 en 535). Een hyperfunctie tijdens het embryonale leven zou leiden tot het syndroom van Marfan, gedurende de adolescentie tot gigantisme, en tijdens de volwassenheid en na de sluiting der epifysairlijnen, tot acromegalie.

De menselijke hypofyse krijgt zijn uiteindelijke vorm en differentiatie in de derde tot de vierde foetale maand (13), en zou volgens Ormond in de derde maand al actief gaan secretieren (384).

Als argumenten voor deze theorie werden naar voren gebracht:

A. de vergrote lengte bij het syndroom van Marfan;

B. de nogal eens gevonden afwijkingen in vorm en grootte van de sella turcica.

Een vergroting van deze wordt echter vrijwel even vaak beschreven (31, 42: 2x, 65, 104A, 113, 127, 168, 188, 217, 350, 445, 461 en Schreiber 1928) als een verkleining (42: 2x, 69, 99, 106, Hamburger 1928, 217, 257, 272, 350, 354, 483: 2x, 462, 527, 535 en Zuber 1928), en in

een groot aantal gevallen bleek de sella volkomen normaal (1, 42: 6x, 69: 3x, 75, 102, 149, 168, 178, 207, 252: 9x, 272, 306, 377: 3x, 394, 405: 8x, 535 en 539: 10x).

Sinclair (461) merkt op, dat een verlenging van de schedelbasis de oorzaak is van deformiteiten van de sella, waarbij men zowel kleine, bijna geheel ingesloten, als grote, lange en zeer ondiepe sellae kan vinden.

C. Enige malen werden in de hypofysevoorkwab bij pathologisch-anatomisch onderzoek een vermeerderd, of althans een groot, aantal eosinofiele cellen gevonden, waarvan nu wel aangetoond is, dat zij het groeihormoon produceren, en soms ook cysten in vóór- en middenkwab met veel eosinofiel secreet en een vergrote hypofyse (Salle: jongen van 2½ maand, Börger: meisje van 1 jaar (54), Olcott: meisje van 16 jaar (383), Bergstrand: meisje van 19 dagen (39), Rambar: man van 27½ maand (421), McLeod: man van 17 jaar (316) en Tobin: volwassene (501)). Bergstrand (39), Ganther (188) en Weill (535) wijzen er echter op, dat bij een klein kind het vinden van veel eosinofiele cellen in de hypofyse niet abnormaal behoeft te zijn, en ook niet de vondst der cysten. Bij de twee beschrijvingen van volwassen patiënten werd gesproken van „vrij veel eosinofiele cellen in de hypofysevoorkwab” hetgeen een weinig sterk argument lijkt voor de endocrine theorie.

Bovendien zijn er talloze obducties verricht bij het syndroom van Marfan, waarbij de hypofyse als normaal beschreven werd (69, (geval met striae), 151, 278: 3x, 358, Morganti 1932, 405, 421 en 502), terwijl verscheidene auteurs in geen enkele endocrine klier enige afwijking vonden (15, 63, 68, 147, 470: 2x, 542 en 551) en ook enige malen een te kleine hypofyse beschreven werd (268 en 535).

D. Ook de herhaalde malen gevonden, rode, blauwe of witte striae bij jonge mannen en bij jonge vrouwen zonder voorafgaande of bestaande graviditeit, werden als argument gebruikt voor de hypofysaire genese. Bij de meeste patiënten werden deze striae beschreven zonder dat in de klinische beschrijvingen iets over de toestand van de bijnier te vinden was (68, 168, 260, 278, 314G, 364F, 460: 2x en Schilling 1936). Eén maal leken de bijnieren klinisch normaal (294) en twee maal werden de striae beschreven bij geobduceerde patiënten, en bij één van hen waren de bijnieren volkomen normaal (68), doch bij de andere werden ze niet beschreven.

Deze striae werden gevonden op de schouders, de zijkant van de thorax, de armen, de buik, de bovenbenen en de nates, en zij gingen in de meeste gevallen niet gepaard met andere endocrinologische afwijkingen.

Kachele (260) en Loveman (314G: 4x) vonden bij pathologisch-anatomisch onderzoek op de plaats van zo'n stria, dat de dikke bundels elastische vezels in de papillairlaag van de huid sterk uitgedund waren of ontbraken. De dikke elastische vezels van het pars reticularis van het corium eindigden abrupt bij de grens van het aangetaste gebied, dat vele fijne (nieuwe?) elastische vezeltjes bevatte.

E. Argumenten voor de hypofysaire theorie, respectievelijk voor andere endocrinologische afwijkingen, die zelf een oorzaak zouden kunnen vormen voor het syndroom van Marfan, werden ook gezocht in afwijkingen in andere endocrine klieren. Wij vonden hierover het volgende in de literatuur:

Normale bevindingen bij hun klinisch endocrinologisch onderzoek vermelden Curschmann (104A), Hamwi (218), Igersheimer (246), Jéquier (252), Lehman (294), Moehlig (305: 2x, incl. FSH en keto's), Starke (475) en Schwarz (Utrecht).

Er werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek geen enkele afwijking in de endocrine klieren gevonden door Atta (15), 63, Fabre (147), Sloper (470: 2x), Weill (535), Whitfield (542), en Weijers (551), terwijl Khnyunina (268) geen microscopische afwijkingen vond, doch wel een atrofie van hypofyse, bijnier, schildklier en ovarium.

Wij zullen nu de in de literatuur gevonden gegevens over de verschillende andere endocrine klieren de revue laten passeren om ons een oordeel te kunnen vormen over hun toestand bij het syndroom van Marfan.

SCHILDKLIER

De basaalstofwisseling bleek herhaaldelijk verhoogd, o.a. bij de patiënten van Kurz (286),

Brock (65): + 94, Betetto (42): + 35, + 17, Bellavia (36): + 10, + 10, + 25, + 30, + 12 en Parker (394): + 19, + 11.

Andere auteurs geven echter een verlaging van het basaalmetabolisme op: Weve (539), François (178), Saint Martin (339), Young (257): — 13 en — 30, Oelnitz (381): — 25, Fast (153: 4x, Burch (75): — 17, Charamis (91): — 40 en Kurz (285): — 20, terwijl eveneens talloze auteurs een normaal basaal metabolisme vonden: 42: 8x, 69: 5x, 182, 252 en 263: 2x.

Bij nauwkeuriger onderzoekingen bij tien jonge patiënten van Weve (539) met een verlaagde stofwisseling ontdekte Noyons, dat de gevonden calorische waarden voor kinderen van dezelfde leeftijd met een normaal gewicht en een normale lengte normaal zouden zijn geweest. Hij wijt het gevonden lage basaalmetabolisme dus aan een vergroting van het lichaamsoppervlak. Klinisch blijkt trouwens uit beschrijvingen van patiënten met sterke verhogingen of verlagingen van de stofwisseling niets van een bestaan van een hyper- of hypothyreoidie. Een struma werd zelden beschreven (87, 286, 385 en 535). Een hyperthyreoidie bleek eveneens zeer zeldzaam (268, 278, 290 en 314C). Het serumcholesterol wordt ook steeds als normaal beschreven (36, 69: 5x, 89, 91, 113, 125, 182, 227, 263: 2x, en 505). Een onderzoek met eiwitgebonden jodium en door middel van een tracing met radioactief jodium 131 vonden wij in de literatuur niet vermeld.

Olcott (383) vond een thyreoid cyste. Tobin (501) en ook Weill (535) vonden een atrofie van de schildklier, en Sloper (470) vond enige adenoompjes in de schildklier. Andere auteurs echter (53, 361, 421 en Morganti 1932) vonden geen afwijkingen bij pathologisch-anatomisch onderzoek, evenmin dus als de grote reeks auteurs die alle endocrine klieren normaal vonden. Een afwijking in de schildklier lijkt dus als oorzaak van het syndroom van Marfan wel uitgesloten.

PANCREAS

Een samengaan van het syndroom van Marfan met een diabetes wordt extreem zelden beschreven (116, 252 en 314C). Een bloedsuikerbelastingcurve die te vlak verloopt of waarvan de uitgang- en eindwaarden te laag zijn, wordt, zij het niet vaak, wel eens beschreven, soms met een verhoogde tolerantie voor koolhydraten (42: 3x, 91, 178, 252 en 421). Hierbij valt echter op te merken, dat deze lage bloedsuikerwaarden nog normaal kunnen zijn, als niet de methode van Hagendoorn-Jensen gebruikt werd, hetgeen meestal niet vermeld werd. Hier- tegenover staan bovendien talloze waarnemingen van een normale bloedsuikerbelastingcurve (42: 5x, 69: 5x, 75, 180, 182, 207, 218 en 263: 2x). De Straub-Traugolt en de adrenaline bloedsuikercurve bleken eveneens normaal. Ook de nuchtere bloedsuikerwaarden werden herhaalde malen bepaald en normaal bevonden (89, 91, 113, 180 en 505), evenals de diastase in de urine (257: 4x) en het verteringsonderzoek van de faeces (257: 3x). De pancreas werd ook bij pathologisch-anatomisch onderzoek normaal bevonden (53, 69: 2x en 421).

BIJNIEREN

In de literatuur vonden wij geen beschrijvingen van het samengaan van het syndroom van Marfan met een hypo- of hyperfunctie van de bijnieren. De bloeddruk bij het syndroom van Marfan is normaal, tenzij een cardiovasculair lijden deze gaat beïnvloeden. Slechts uiterst zelden werd een lichte hypotensie beschreven (92 en 178). Ook een hypertensie komt uiterst zelden voor, en wel alleen als ook de renes afwijkend zijn, bij een coarctatio of op oudere leeftijd. De elektrolyten zijn steeds als normaal beschreven (63, 69 en 263). Ook de Keppler-test (5, 42: 10x, 69 en 252) en de Thorntest (113) bleken normaal. De insulinetolerantietest was bij de patiënt van Hamwi (218) normaal en bij een patiënt van Jéquier (252) te vlak. Ook de 17 ketosteroiden worden als normaal beschreven (5: 2x, 69: 6x, 113, 128 en Mamou 1951).

Bertrand (40) beschrijft een éézijdige diffuse bijnierhyperplasie (gewicht niet vermeld) met adenoompjes, hetgeen nog niet tot endocrine afwijkingen aanleiding hoeft te geven. Olcott (383) beschrijft het vóórkomen van verschillende cysten in kleine bijnieren. Bij een patiënt van

van Buchem (69) werden „wat kleine bijnieren” gevonden, en Booth (53) vond ook wat kleine bijnieren met weinig lipoid in de schors. In alle andere gevallen werden de bijnieren als normaal beschreven (Morganti 1932, 39, 54, 278, 421, en de groep die alle endocrine klieren normaal vond).

Ook voor een rol van de bijnier in de aetiologie of de pathogenese van het syndroom van Marfan zijn dus geen aanwijzingen.

BIJSCHILDKLIEREN

Weil (535) vond deze wat klein. De groep auteurs die alle endocrine klieren normaal vonden, en ook Morganti 1932, vonden dus bij obductie normale bijschildklieren. Er zijn ook klinisch geen beschrijvingen van een combinatie van een syndroom van Marfan met een hypo- of hyperparathyreoïdie. De serumgehalten aan calcium (37: 2x, 42: 10x, 69: 2x, 180, 193, 218, 257: 3x, 263, 290, 395: 2x, 475 en 495) en fosfor (37: 2x, 39, 69: 2x, 113, 193, 218, 263, 290, 375: 2x, 475 en 485) bleken eveneens normaal. Een verhoogd calcium van 11,8 mg procent werd beschreven door Dejean (133), van 11,2 mg procent door Rambar (421), en bij vier van de zes gevallen van Bellavia (36) werd een calcium gevonden dat hoger was dan 12 mg procent, doch hij vermeldt geen normaalwaarde voor zijn laboratorium. Ook het serumgehalte aan alkalische fosfatase werd normaal bevonden (37, 69: 3x en 218).

Ook de bijschildklieren mogen wij bij het syndroom van Marfan dus wel als normaal beschouwen.

THYMUS

Weil (539) vond deze een maal wat vergroot bij een vrouw van 27 jaar; Olcott (383) vond bij een meisje van 15 jaar nog resten ervan aanwezig, Apert (11) vond bij een meisje van 13 jaar en Bertrand (40) bij een jongen van 2½ maand vele grote corpora Hassal. De thymus werd echter verder als normaal beschreven door de genoemde groep auteurs die alle endocrine klieren normaal vonden en door enige anderen (39, 54, 421 en Morganti 1932).

Lloyd (306) dacht aan een hyperfunctie van de thymus als oorzaak van de versterkte groei bij het syndroom van Marfan. Dit lijkt ons niet erg waarschijnlijk, doch is nog onvoldoende onderzocht, en er is in ieder geval te weinig bekend van de functie van de thymus om een hyperfunctie ervan te zien als oorzaak van het syndroom van Marfan.

GENITALIA

Het is zeer moeilijk om de betekenis te schatten van het, inderdaad vaak beschreven, hypogonadisme bij het syndroom van Marfan, temeer daar niet steeds een zelfde beeld wordt gevonden. Beschreven werden o.a.:

A. Kleine uitwendige genitalia door: François (178) bij een jongen van 12 jaar, Padovina (389) bij een jongen van 20, Moore 1939 bij een jongen van 16, Börger (54) bij een jongen van 9, Calogero (83) bij een jongen van 14, Fledelius (165) bij een man, Dolfuss (122) bij een jongen van 16, Schrader 1930 bij een jongen van 18, Fletcher (183) bij een jongen van 12, Tuna (505) bij een man van 42, Fisbach (159) bij een jongen van 1½, Jouvé (255) bij een jongen van 15, Castleman (89) bij een man van 33, Bayer (31) bij een man van 55, van Buchem (68) bij een man van 26, Mamou (330A) bij een man van 20, Bellavia (36) bij een jongen van 12, Villard 1935 bij een jongen van 11 en Délord 1936 bij een jongen van 15 jaar.

Ormond (384) bij een meisje van 17 jaar, Peritz 1911 bij een meisje van 19, Wahl 1940 bij een meisje van 15 en Apert 1938 bij een meisje van 13.

B. Een vrouwelijke pubisbehaaring door Betetto (42) bij een man van 28, Starke (475) bij een jongen van 15 en Mouren (363). Een feminine habitus zou volgens Breton (59) zelfs typisch zijn voor de mannelijke patiënt met het syndroom van Marfan; Lekieffre (314C) vond deze habitus twee maal.

C. Een vertraagde sexuele ontwikkeling werd gevonden door Wahl 1939 bij een meisje van 15 jaar.

D. Retentio testis door: 51, 160, 222, 383, 483, 519, 535, Dubois 1912, Wijckhoff 1939 en Bartelheimer 1947.

E. Een mannelijke pubisbeharings door Ormond (384) bij een meisje van 17 jaar, en door Fitte (163) bij een meisje van 16.

F. Pubertas praecox door Pfandl (404) bij een meisje van 1 jaar.

G. Een uterus hypoplasie: Korschegg (278) bij een vrouw van 26 jaar, Sinha (463) bij een vrouw van 30, Kurz (285) bij een vrouw van 34 en Olcott (383) bij een meisje van 15.

H. Hypospadie: Steinberg (479) bij een man van 39.

I. Fimosis: van Buchem (69), Young (257) en Green (207).

Rambar (421) vond bij een jongen van 27½ maand nog geen neiging tot differentiatie van de cellen van de testis, en de tubuli bleken gescheiden door veel bindweefsel. Hamwi (218) vond bij een biopsie een atrofie van de testis. Olcott (383) vond bij een meisje van 15 jaar een atrofie van het ovarium. Korschegg (278) vond bij een vrouw van 25 striae en een cysteus ovarium. Weijers (551) vond bij een jongen van 9 weken grote genitalia.

De testes werden bij pathologisch-anatomisch onderzoek normaal bevonden, door McKusick (316), McLeod (361) en Rambar (421), de ovaria door Börger (54) en Bergstrand (39), en beide door de genoemde groep die alle endocrine klieren normaal vonden.

Eenzijds zijn de gegevens in de literatuur te gering in aantal om te kunnen beoordelen of wij hier met een primair of secundair hypogonadisme te maken hebben. Anderzijds lijken de aanwijzingen voor een hypofysaire stoornis bij het syndroom van Marfan zo zwak, dat het meer voor de hand ligt hier aan een primair hypogonadisme te denken.

In de literatuur wordt het hypogonadisme ook meestal alleen vermeld als *nogal eens voorkomend, doch zeker niet als regel*. Een interpretatie van de betekenis van hypogonadisme wordt zelden gegeven, tenzij door hen die geloven aan een hypofysaire oorzaak en die het dus, op ons inziens onvoldoende gronden, zien als een secundair hypogonadisme. Het lijkt voor de hand liggend de stoornissen van de genitalia op te vatten als een stoornis in mesodermderivaten, wat zelfs de aanhangers van de mesodermale theorie merkwaaardigerwijs niet met nadruk doen.

Dat een hypogonadisme *op zich* de oorzaak zou zijn van een deel van het syndroom van Marfan, b.v. de skeletafwijkingen, lijkt onwaarschijnlijk om de volgende redenen:

a. De afwijking is niet constant, en zelfs in de meeste gevallen helemaal niet aanwezig.

b. De skeletleeftijd is gelijk aan, of zelfs hoger dan, de leeftijd, hetgeen erop wijst dat de anabole activiteit der gonaden hoogstens licht gestoord is.

c. Als er een ernstige stoornis was in de gonaden, zou het syndroom van Marfan uitsterven.

d. Het reeds aanwezig zijn van het syndroom van Marfan bij de geboorte vormt mogelijk ook een contra-argument, tenminste als wij aannemen, dat de moederlijke hormonen de placenta passeren en dus een eventuele hypofunctie van de foetale endocrine klieren zouden compenseren.

Bovendien is het niet onmogelijk, dat een aantal patiënten, bij wie de diagnose „syndroom van Marfan met hypogonadisme” werd gesteld, in werkelijkheid slechts leed aan een hypogonadisme, b.v. een Klinefelter.

Volgens Mouren (363) zou er bij het syndroom van Marfan een onvoldoende gevoeligheid der perifere weefsels zijn voor androgenen. De verminderde gevoeligheid van het *skelet* zou leiden tot eunuchoid reuzengroei, die van de *spieren en de huid* tot vermindering van lichaamsgewicht, asthenie en hypotonie der spieren, en die van de *secundaire geslachtskenmerken* tot vrouwelijke pubisbeharings en bekkenvorm. De gonaden zelf zouden niet afwijkend zijn. Mouren zegt dan ook, dat testosteron de aangewezen therapie zou zijn voor de afwijkingen in de steunweefsels bij het syndroom van Marfan.

Uit dit overzicht van de bekende gegevens over de andere endocrine klieren blijkt wel, dat hierin noch een steun voor de hypofysaire theorie, noch een sterke basis voor een andere en-

doocrinologische theorie ter verklaring van het ontstaan van het syndroom van Marfan te vinden is.

De theorie die uitgaat van een hypofysaire afwijking als basis voor het syndroom van Marfan tracht de oogafwijkingen hierbij te verklaren door aan te nemen dat er een overontwikkeling is van de oogbol en het skelet van het oog, welke de zonula niet kan volgen, zodat deze gaat breken. De nogal eens gevonden megalocornea en megalofthalmus zouden hier ook op wijzen, evenals de hoge myopie.

Moehlig (350) zoekt een samenhang tussen het hoge gehemelte en de stoornis in de, zich uit het monddak ontwikkelende, hypofyse.

Argumenten tegen de hypofysaire theorie van François (178), Weill (535) en Fleischer (168) zijn de volgende (39, 257, 451 en 541):

A. De afwijkingen bij het syndroom van Marfan zijn vaak congenitaal, en een aangeboren endocrine afwijking is zeldzaam.

B. Een hypofunctie van de hypofyse of andere endocrine klieren bij de foetus zou gecompenseerd worden door de moeder, zodat het volledige beeld pas enige tijd na de geboorte zou kunnen ontstaan. Hierbij moet dan worden aangenomen dat de moederlijke hormonen de placenta passeren.

C. Er is niets gevonden van een hyperfunctie der endocrine klieren bij de moeder en een dientengevolge overstroomd van de foetus met moederlijke hormonen.

D. De cardiovasculaire afwijkingen, waarover zelfs niet gesproken wordt, worden er niet mee verklaard. Ook de oogafwijkingen niet: een megalocornea en megalofthalmus blijven zeldzaam bij het syndroom van Marfan.

E. De pathologisch-anatomische grondslagen voor deze theorie zijn wel zeer zwak, en in talloze gevallen werd niets abnormaals aan de hypofyse of andere endocrine klieren gevonden. Last (292) vond bij 280 patiënten slechts drie maal striae distensae vermeld, in drie procent endocrinologische afwijkingen, en in één procent een abnormaal geconfigureerde sella turcica.

F. Het geringe aantal laboratoriumbepalingen die deze theorie schijnen te steunen, vindt men grotendeels in de oudere publicaties, dus in een tijd dat het endocrinologisch laboratoriumonderzoek nog niet erg betrouwbaar was. Het heeft ons inziens weinig zin om hier getallen aan te geven, omdat vaak de gebruikte methoden niet werden vermeld, noch de normaalwaarden, die golden voor het laboratorium waarin die methoden werden toegepast.

Schilling 1936 vond bij een jongen van veertien jaar een vrouwelijke pubisbeharings, een onscherp begrensde sella, striae en een positieve zwangerschapsreactie met sterk verhoogde uitscheiding van prolactin B in de urine.

François (178) vond bij een jongen van twaalf jaar een hyperfunctie van de hypofysevoorkwab en een hypogenitalisme. Het laatste was ook klinisch aanwezig.

Fleischer (168) deed bij negen patiënten onder de twintig jaar een endocrinologisch onderzoek en vond bepaalde irregulariteiten in de functie van de hypofysevoorkwab en der gonaden. Enige malen vond hij een verlaagde prolactin uitscheiding in de urine, o.a. bij een patiënt met striae.

Valentin vond wisselende uitkomsten voor de gonaden, een maal een verhoogde bijnierfunctie, een maal een verlaagde functie van de hypofyseachterkwab en een maal een verhoogde functie van de hypofysevoorkwab.

Westendorf (1936) vond de functie van alle endocrine klieren verlaagd, doch die van de bijnieren verhoogd.

Fisbach (159) vond bij een jongen van anderhalf jaar de functie van alle endocrine klieren verlaagd, vooral die van de gonaden. Bij een meisje van veertien jaar vond hij een sterke hypofunctie van de hypofysevoorkwab, en een verhoogde functie van de schildklier en de thymus. Bij een man van 75 jaar vond hij een sterk verlaagde functie van de hypofysevoorkwab en een verhoogde functie van de schildklier.

Oelnitz (381) vond bij een meisje van negen jaar een stofwisseling van — 25 procent en een

verlaging van de 17-ketosteroiden, oestrogenen, pregnandiol en gonadotrofinen. Vooral de 17-ketosteroiden en de gonadotrofinen waren sterk verlaagd.

Langeron (290) vond bij een man van 27 jaar een vrouwelijke lichaamsbouw, striae, een afwezigheid van de libido en een verhoging der 17-ketosteroiden en 11-oxysteroiden.

Een normale uitscheiding van oestrogenen in de urine werd gevonden door Rambar (421), Dérot (116), en door ons bij een patiënt van van Buchem, en bovendien nog door Gillet (193) en Kohn (276).

Een normale uitscheiding van gonadotrofinen in de urine werd gevonden door Rambar (421), Dérot (116), Moehlig (350: 2x), en door ons bij twee patiënten van van Buchem.

Een normale uitscheiding van androgenen in de urine werd gevonden door Gillet (193) en Kohn (276).

Tallose moderne onderzoekers vonden geen afwijkingen bij uitgebreid endocrinologisch onderzoek. Een constante stoornis van één endocrien orgaan werd ook nooit gevonden, ook niet van de hypofysevoorkwab (252).

G. Een opticusatrofie, hoofdpijn, bitemporale hemianopsie of gezichtsveldbeperking werden niet gevonden.

H. De botten zijn verlengd, doch niet verdikt, zoals bij de acromegalie en het gigantisme. De botleeftijd bij gigantisme is meestal verlaagd, en bij het syndroom van Marfan werd de botleeftijd, als hij afwijkend was, verhoogd bevonden. Bij het syndroom van Marfan zijn alleen de extremiteiten verlengd, dus is er geen echt gigantisme (333). Dit laatste argument gaat ons inziens niet geheel op, daar ook de ribben, en soms ook de bekkenkammen, vergroot zijn.

I. De theorie gaat bovendien uit van een actieve abnormale secretie van de foetale hypofyse, waarover nauwelijks iets bekend is, en deze abnormale secretie zou dan ook nog bij de geboorte op moeten houden; anders zou een gigantisme ontstaan.

Ook de theorie van Gillet (193), dat de vervroegde botrijping doet denken aan een hypersecretie van het groeihormoon, of aan hypergevoeligheid van de botten voor dit hormoon, is zuiver hypothetisch.

Hambresin en van Maele (217) gaan uit van de veronderstelling, dat er bij het syndroom van Marfan een overproductie van het groeihormoon is in het foetale tijdperk, en wel door vermeerdering in aantal, of door hyperfunctie van de, in normale hoeveelheid aanwezige, cellen in de hypofysevoorkwab ten gevolge van een intoxicatie of een infect.

Zij namen dan aan, dat het groeihormoon bij het syndroom van Marfan zijn werking uitoefent, via de baan hypofyse-hypothalamus, naar de voorhoorncellen en de zijstrengcellen van het ruggemerg, welke een trofische invloed hebben op de botten en spieren. Eerst zou dan door een stimulerende invloed op deze cellen een hyperfunctie van deze ontstaan, met als gevolg een te grote groei van het skelet en van de eraan insererende spieren. Hierna zou een periode van hypofunctie volgen, waarin zich de misvorming van de wervelkolom en de vingers zou ontwikkelen. De lens en de zonula, die beide ook ectodermaal zijn en zich in dezelfde tijd ontwikkelen, zouden dezelfde invloed ondergaan, waardoor een lensdislocatie kan ontstaan. Ziekten met afwijkingen in de voorhoorn, als de multipale sclerose en de amyotrofische lateraalsclerose, zouden met het syndroom van Marfan de thoraxmisvorming, de apehand, de enoftalmie en de miosis gemeen hebben.

Tegen deze theorie pleit wel zeer veel, o.a. (168):

a. De grote onwaarschijnlijkheid, dat het groeihormoon, uit de eosinofiele cellen van de voorkwab ontstaand en normaal werkend via de bloedbaan, nu volgens een neurogene baan, en, dan nog alleen zó, vermeerderd zou werken.

b. Bij het syndroom van Marfan ziet men vrijwel nooit motorische stoornissen.

c. Bij aandoeningen die de voorhoorncellen eerst prikkelen en dan pas aantasten, als de poliomyelitis, zien wij geen verhoogde lengtegroei.

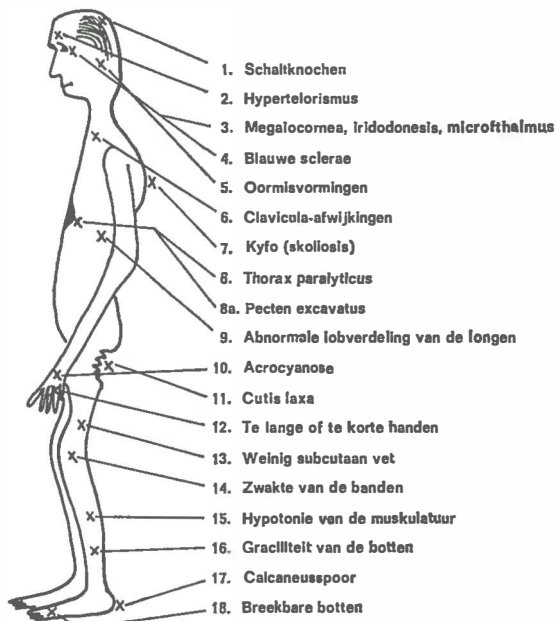
d. Bij aandoeningen van de voorhoorn zijn de veranderingen aan de wervelkolom te wijten aan een spierparalyse, die men bij het syndroom van Marfan nooit aantreft.

e. Bij het syndroom van Marfan is er een te grote groei, *tegelijk* met een onderontwikkeling van het subcutane vetweefsel en de spieren.

Ormond (384) meent, dat een genetische factor eerst tot hyperfunctie en vervolgens tot hypofunctie van de hypofyse leidt, en dat er bij de geboorte weer een evenwichtstoestand is bij het syndroom van Marfan.

Fisbach (159), Ida Mann en Weill (535) denken aan een hypofysaire stoornis, die inwerkt op het mesoderm. Zolang er niet meer bekend is over de stofwisseling van het mesodermale weefsel, lijkt dit alles hypothetisch. Op de recent bij hypofysaire stoornissen gevonden veranderingen in de uitscheiding van de hydroxyproline komen wij later terug.

Alles bijeen genomen lijkt een aetiologische of pathogenetische rol van het endocrine systeem bij het syndroom van Marfan zeer onwaarschijnlijk, tenzij men denkt aan endocrine invloeden op de bindweefselstofwisseling, waarover helaas nog te weinig bekend is.



Figuur 21: Systeem der mesodermale ziekten

THEORIE 7

Voortbouwend op de nog te bespreken theorie van Weve, die het syndroom van Marfan ziet als een stoornis in de mesodermale weefsels, en uitgaande van het feit dat het syndroom van Marfan soms samen voorkomt met, of enige symptomen vertoont van, andere aandoeningen die als mesodermale stoornissen beschouwd worden, bouwde Weijers (551) een sys-

teem op van mesodermale aandoeningen, waaronder hij het syndroom van Marfan rangschikte.

Hij zegt, dat de uitgesproken klinische beelden van het syndroom van Marfan en de andere mesodermale afwijkingen goed te onderscheiden zijn, doch dat er veel overgangsvormen zijn, die voor een eenheid van pathogenese pleiten.

Ook andere auteurs dachten aan een verband tussen het syndroom van Marfan en enige der aandoeningen die vallen in het systeem der mesodermale ziekten, hetgeen Weijers (551) opstelde, zodat wij al deze aparte hypothesen hier onderbrachten. Het meest overzichtelijk is het systeem weer te geven door de bij al deze mesodermale ziekten gevonden symptomatologie in een figuur op te nemen (fig. 21), zoals Weijers deed, om dan te zien welke symptomen bij de verschillende beelden horen, waarbij dan de normale symptomen *eerst* komen en de minder frequente tussen haakjes staan.

Weijers rekent tot de mesodermale aandoeningen:

A. Het syndroom van Marfan, waarbij we normaliter vinden: 3, 5, 7, 8, 8A, 9, 12, 13, 15, 16 en 17, en kunnen vinden (1, 2, 4, 6, 10, 11, 13, 18).

B. De spieratrofieën met de symptomen 13 en 15.

C. De spierdystrofieën: a. Progressieve spierdystrofie van Erb: 8, 12, 14 en 16

b. Amyotonia congenita van Oppenheim: Young (257) vond bij twee patiënten met het syndroom van Marfan symptomen van een amyotonia congenita. De amyotonia congenita is volgens hem de enige spierdystrofie die iets met het syndroom van Marfan te maken heeft, doch de overeenkomsten die hij aangeeft, „dat de amyotonia congenita soms ook hereditair is, meestal familiair, intra-uterien begint en gepaard gaat met spierzwakte en ook met congenitale misvormingen”, lijken wel heel zwak.

Toch geloven ook O'Dorrance (125) en Traisman (502) aan dit verband. Young beweerde zelfs, dat de amyotonische musculatuur een constant symptoom is van het syndroom van Marfan, doch talloze malen bleken de elektrische prikkelbaarheid en de kracht van de spieren bij het syndroom van Marfan volledig normaal, en bij een onderzoek van 142 patiënten met amyotonia congenita vonden anderen (Reuben) nooit één spoor van het syndroom van Marfan. Bovendien is de spierzwakte bij het syndroom van Marfan niet progressief en al bij de geboorte aanwezig, kan de patiënt met het syndroom van Marfan vaak heel zwaar werk doen en is de creatinine-coëfficiënt bij het syndroom van Marfan normaal, evenals het pathologisch-anatomisch onderzoek der spieren.

Weijers ziet ook nog overeenkomsten tussen de myotonia congenita van Thomson en de myotonia dystrofica van Curschmann-Steiner met het syndroom van Marfan, en geeft voor deze groep van spierdystrofieën als symptomen op: 7, 8, 10, 11, 12, 16 en 18.

D. Asthenia universalis congenita van Stiller: 5, 8, 9, 12, 13, 15, 16, (3, 7, 10, 17 en 18). Dit is een dominant erfelijke aandoening van alle steunweefsels, die echter meestal pas duidelijk wordt op het einde van het eerste decennium, in tegenstelling tot het syndroom van Marfan.

E. Dysostosis cleidocranialis: 1, 2, 6, (4, 7, 8, 10, 13, 15, 18). Dit is een erfelijke afwijking in de ontwikkeling van de, als bindweefsel aangelegde, botten van het schedeldak en de claviculae, die gepaard gaat met hypertelorisme. Weijers zag in het door hem bestudeerde geval van het syndroom van Marfan: dislocatie van het acromiale en van het sternale deel van de claviculae ten opzichte van elkaar, en beiderzijds claviculadefecten, alsook een groot verbindingsbeen tussen het os frontale en het os parietale, en hij dacht dus aan het verband met dysostosis cleidocranialis. Het hypertelorisme wordt door Weijers verklaard als een ontwikkelingsanomalie van de alae parvae van het os sphenoid, die normaal al in een vroeg embryonaal stadium verbenen en nu dus overmatig zouden groeien, met als gevolg het ver uiteenstaan der ogen.

Het hypertelorisme bestaat ook als een zelfstandig syndroom met prognathie, een hoog ge-

hemelte, een kleine mond, grote oren en andere deformiteiten. Young ziet ook hier de mogelijkheid van een oorzakelijk verband met het syndroom van Marfan. Het hypertelorisme wordt wel eens bij het syndroom van Marfan aangetroffen, doch de combinatie is zeer zeldzaam en de beelden lijken vrijwel niets op elkaar.

Meestal zijn de patiënten met dysostosis cleidocranialis kleiner dan normaal. Het is een erfelijke aandoening.

F. Progeria: 11, 12, 13, 15, 16, (3, 4, 5, 6, 18). Deze congenitale afwijking stelt Weijers min of meer tegenover de arachnodactylie, gezien de bij progeria bestaande dwerggroei, acromicrie en sclerodermie.

G. Cutis laxa: Dit is een erfelijke huidafwijking, die vaak gepaard gaat met botafwijkingen.

H. Ehler-Danlos: Dit is een syndroom met cutis laxa, fragiele huid en bloedvaten, hyperextensibiliteit der gewrichten, hartafwijkingen en huidtumoren op de plaats van een trauma, met eveneens afwijkingen aan de elastische en of collagene vezels.

Fabre (147) ziet als tussen het syndroom van Marfan en het Ehler-Danlos syndroom in staande, het type „sous-mésoblastique” van Jeanneret, dat gekarakteriseerd wordt door een zowel kwantitatieve als misschien ook kwalitatieve onderontwikkeling van de organen, ontleend aan het mesoderm.

McKusick noemt nog het pseudoxanthoma elasticum: een huidziekte met papillen, die pathologisch-anatomisch een degeneratie van de elastische en de collagene vezels vertonen, en bovendien nog met oog- en hartafwijkingen.

I. Osteogenesis imperfecta, type Vrolik, of de goedaardiger vorm: de osteopsatyrosis idiopathica van Lobstein: 4, 18 (2, 11, 13, 14, 16). Beide aandoeningen zijn dominant erfelijk en bij beide vindt men blauwe sclerae, gemakkelijk breekbare botten en otosclerosis, die alle monosymptomatisch kunnen optreden. De otosclerosis zou, evenals het gemakkelijk breken der botten, veroorzaakt worden door ossificatiestoornissen, en wel in het enchondrale en het periostale labyrintkapsel. De afwijkingen in het gehoor bij het syndroom van Marfan zouden hierop ook kunnen berusten.

Weijers (551) zegt tot slot, dat de mesenchymcel aanvankelijk pluripotent is en er bij differentiatie een aantal potenties verloren gaat. Als dus een stoornis vroeg in het embryonale leven optreedt, zou de afwijking dan ook alle mesodermale weefsels treffen, en, op latere leeftijd optredend, zou zij zich beperken tot enkele van die weefsels en leiden tot scherper omschreven syndromen. Hij neemt dan aan, dat het syndroom van Marfan vrij vroeg in de embryonale ontwikkeling geplaatst moet worden.

Weijers wil al deze aandoeningen inpassen in de dystrofia mesodermalis congenita van Weve. Hiervoor ziet hij als verklaring een genetische stoornis die inwerkt op het mesoderm of, uitgaande van zijn therapeutische resultaten op oogheelkundig terrein met pilocarpine, een hypofunctie van de sympathicus, waarop ook de irishypoplasie en de miosis zouden wijzen. Als grondslag voor deze hypofunctie van de sympathicus ziet hij een stoornis in de tussenhersencentra, en hij haalt Passow aan als steun voor zijn theorie. De progeria zou dan berusten op een stoornis in de parasympathicus. Ook Viallefont (519), Marfan (333) en Bartelheimer denken aan neurogeen-trofische stoornissen als basis voor het syndroom van Marfan.

THEORIE 8

Dax (132) zag twee maal een patiënt met het syndroom van Marfan en een retinitis pigmentosa. Dit bracht hem op het idee van een verband tussen het syndroom van Marfan en de retinitis pigmentosa, de cerebretinale degeneratie en het Laurence-Moon-Biedl syndroom (een hereditaire schedelmisvorming met retinitis pigmentosa, obestias, hypogenitalisme en syndactylie), aandoeningen die alle zouden berusten op een stoornis in de hypothalamus. Ook Tsopelas en Faldi (52) denken aan een hypothalamusstoornis als oorzaak van het syndroom van Marfan.

THEORIE 9

Anderen zagen verband tussen het syndroom van Marfan en de ziekte van Hurler (gargyolisme), omdat er bij het gargyolisme een sterke ophoping van, zich met toluidineblauw metachromatisch kleurende, grondsubstantie in de aorta gevonden werd en een verhoogde uitscheiding met de urine van zure mucopolysacchariden, zoals ook beschreven werd bij het syndroom van Marfan (38) en bovendien wederom omdat beide syndromen wel eens samen voorkomen (zie verder pag. 188).

THEORIE 10

Rietschel 1917, zag een patiënt met het syndroom van Marfan bij wie de oogspelen schuin liepen en legde op grond daarvan verband met het mongolisme. Bij mongolen vindt men wel een smal hoog platum, overbeweeglijke gewrichten, slappe ligamenten en hartafwijkingen, doch daarmee houdt de gelijkenis op en ontstaan zelfs scherpe tegenstellingen, bijvoorbeeld de korte, plumpe handen, voeten en vingers en de idiotie bij het mongolisme.

Al de tot nu toe besproken theorieën, die op deze toch wel zeer zwakke basis van een zeldzaam gecombineerd voorkomen van overigens duidelijk verschillende syndromen berusten, lijken ons inziens zeer zwak, al is, zolang de aetiologie en pathogenese van het syndroom van Marfan niet definitief vaststaan, een samenhang niet met absolute zekerheid uit te sluiten.

THEORIE 11

De mesodermale theorieën

A. De Nederlandse onderzoeker Weve (538) onderzocht in het begin der dertiger jaren 47 patiënten met het syndroom van Marfan, en hij bevond, dat de afwijkingen voornamelijk beperkt bleven tot de mesodermale weefsels als been, kraakbeen, pezen, spieren, banden, subcutaan vetweefsel, bindweefsel, hart, vaten en delen van het oog, stammend van het mesoderm. Hij ontdekte tevens de dominante erfelijkheid en stelde voor het syndroom te noemen „dystrofia mesodermalis congenita van Marfan”.

De tegenwerping wordt steeds gemaakt, dat lens, zonula en m. dilatator pupillae van ectodermale oorsprong zijn (39 en 218). Weve zegt, dat met zijn mesodermale theorie voor de oogafwijkingen ook een ongedwongen verklaring te vinden is door als grondoorzaak van de oogafwijkingen een stoornis van de mesodermale weefsels (tunica vasculosa lentis) aan te nemen. Weve's theorie wordt ten deze gesteund door het pathologisch-anatomisch onderzoek der lenzen bij het syndroom van Marfan bij patiënten van Weve door Bakker (546) (pag. 81) en ook door andere pathologisch-anatomische onderzoeken van het oog.

Anderen voeren als een contra-argument aan, dat bij het syndroom van

Marfan afwijkingen voorkomen in nog andere ectodermale organen, nl. de hersenen (Olcott (383) en Weil (535)) en bovendien nog in entodermale organen, b.v. de grote hepar bij de patiënt van Morganti (1932), de lange darm bij de patiënt van Salle (445) en de afwijkingen die frequent gevonden worden in de longen. Das Gupta (106) merkt hiertegen op, dat bij de ontwikkeling van de pleura en de longen het mesoderm zeker een rol speelt. De andere, zo zeldzaam voorkomende, entodermale afwijkingen, en ook de genoemde afwijkingen in de hersenen, lijken ons geen sterk contra-argument.

Ook de abnormale groei van handen en voeten kan volgens sommigen (128) moeilijk verklaard worden door een slechte ontwikkeling in het mesoderm of het elastisch bindweefsel.

Anderen (McKusick (323) en Jouvé (255)) geloven echter, dat er een stoornis is in het periost, dat normaal een controlerende invloed heeft op de groei der pijpbeenderen, en dat dit de verklaring vormt voor de dolichosténomélie (255). Bij circulaire verwijdering van een deel van het periost, treedt namelijk een verlenging van het bot op. Mogelijk kan een afwijking in het periost verklaren dat, bij het syndroom van Marfan, de lengtegroei van de botten relatief veel sterker is dan hun groei in de dikte (zie ook Lambie, pag. 131).

Voor de dolichosténomélie wordt soms ook een verklaring gezocht in het vervroegd optreden van beenkernen, vooral van de distale: Börger (54) en Neresheimer (368). Het optreden van botkernen doet in het algemeen de groei versnellen, en bij lange mensen zouden de botkernen eerder optreden dan bij korte (Stettner). Dit vervroegde optreden van botkernen bij het syndroom van Marfan zou dus wel de versterkte lengtegroei kunnen verklaren, doch niet de slankheid der extremiteiten.

Ook de nogal eens gemaakte tegenwerping, dat slechts bepaalde mesodermale weefsels getroffen worden, en andere, zoals de nieren, niet, is nu waarschijnlijk weerlegd door de vondsten van het vóórkomen van congenitale nierafwijkingen bij het syndroom van Marfan, terwijl dus ook in de genitalia afwijkingen voorkomen.

Een ander contra-argument, waarvan de waarde momenteel nog moeilijk te schatten is, is dat er geen genetische stoornis is, waarbij de afwijkingen zich bepalen tot één kiemlaag (418). Een dergelijke gang van zaken is misschien moeilijk voorstelbaar als men het mesoderm als een kiemblad ziet, wordt gemakkelijker indenkenbaar voor een bepaalde bindweefselsoort als het elastisch of het collageen bindweefsel, en lijkt zeer wel mogelijk als men dit probleem in de biochemische sfeer beziet als een stoornis in de *stofwisseling* van het mesoderm of één zijner derivaten. Hiernaar wordt dan ook de laatste tijd steeds meer gezocht. Wij komen hier nog op terug in het hoofdstuk over de bindweefselstofwisseling.

B. Parker (394), Burch (75) en Haridas (222) dachten als oorzaak van het syndroom van Marfan aan een hereditaire stoornis in de ontwikkeling van het mesoblast in de eerste embryonale weken.

C. *De syndromen van Marfan en Weill-Marchesani*: Marchesani (331), en ook Schmid (451), vonden overeenkomsten en verschillen tussen het syndroom van Marfan en dat van Marchesani; zij geloven dat beide syndromen te herleiden zijn tot één en hetzelfde ziektebeeld, en Schmid stelt dan ook voor om Weve's naam van dystrofia mesodermalis congenita uit te breiden tot dysmorfo-dystrofia mesodermalis congenita, welke is onder te verdelen in de dolichomorfie van Marfan en de brachymorfie van Marchesani. Schmid geeft hiervan het volgende schematische overzicht (tabel 13):

Tabel 13 Overzicht van de syndromen van Marfan en Weill-Marchesani door Schmid

	Dolichomorfie (Marfan)	Brachymorfie (Marchesani)
Schedel	dolichocéfalie	brachycéfalie
Gestalte	lang	kort
Botten	lang en graciël	kort en dik
Handen	arachnodactylie	brachydactylie (kort en dik)
Thorax	smal en lang	kort en breed
Gewrichten	overbeweeglijk	weinig beweeglijk
Spierontwikkeling	gering	sterk
Ontwikkeling van vetweefsel	gering	sterk
Pezen en banden	lang en slap	kort en sterk
Ogen	exofthalmus	exofthalmus
Lens	ectopia lentis	ectopia lentis
	microsfaerofakie	microsfaerofakie
Iris	atrofie	sterk ontwikkeld
Afwijkingen in andere mesodermale weefsels	aanwezig	aanwezig

Marchesani beschouwt het naar hem genoemde syndroom als de hyperplastische vorm van de mesodermale stoornis, en het syndroom van Marfan als de hypoplastische vorm.

Deze theorie werd, evenals zovele andere, opgezet toen men enkele gevallen van een combinatie van beide syndromen zag bij één patiënt. Zo vond Lisch (302) bij twee patiënten met het syndroom van Marchesani verscheidene tekenen van het syndroom van Marfan. Hetzelfde beschreef Nordman 1954 en ook Last (292). Rousseau en Herman 1949 vonden in één familie het syndroom van Marfan en Marchesani. Bowers (56) vond in één familie 31 maal het syndroom van Marfan en twee maal het syndroom van Marchesani (niet bij dezelfde patiënten). Stadlin (474) vond bij één patiënt met het syndroom van Mar-

chesani resten van de pupilmembraan, een atrofie van de chorioidea en een nystachmus.

De oogafwijkingen verklaart Marchesani als volgt: „Bij zijn syndroom zijn het corpus ciliare en de iris overontwikkeld, met als gevolg, dat de zonula te weinig aangespannen wordt, en bij het syndroom van Marfan zijn het corpus ciliare en de iris onderontwikkeld, met als gevolg een overrekken der zonula-vezels. In beide gevallen is het gevolg een lensdislocatie”. Hiertegen is aan te voeren, dat men bij het syndroom van Marfan niet steeds een irishypoplasie vindt en bij het syndroom van Marchesani ook wel een irisatrofie (451), en dat een goed ontwikkelde iris nog geen bewijs is voor een overontwikkeling van het corpus ciliare.

Schmid (451) zegt, dat alleen de mesodermale stoornis nog niet verklaart waarom in het éne geval het syndroom van Marfan, en in het andere het syndroom van Marchesani optreedt.

Dus moet er een factor zijn, die de richting der afwijkingen in het mesoderm bepaalt en die in de eerste weken van het intra-uterine leven inwerkt. Hij denkt hierbij aan een genetische oorzaak, waarbij het meedoen van het endocrine systeem niet uitgesloten geacht mag worden.

Bij het syndroom van Marchesani kunnen, volgens Schmid, wel ernstige lichamelijke afwijkingen voorkomen, doch bij de beschrijvingen van deze patiënten door Marchesani (331) en anderen, werden naast brachydactylie en microsfaerofakie geen andere constante ernstige symptomen vermeld, wat toch te verwachten zou zijn als deze theorie juist was. Bovendien is het gelijktijdig voorkomen van beide syndromen in één familie uiterst zeldzaam.

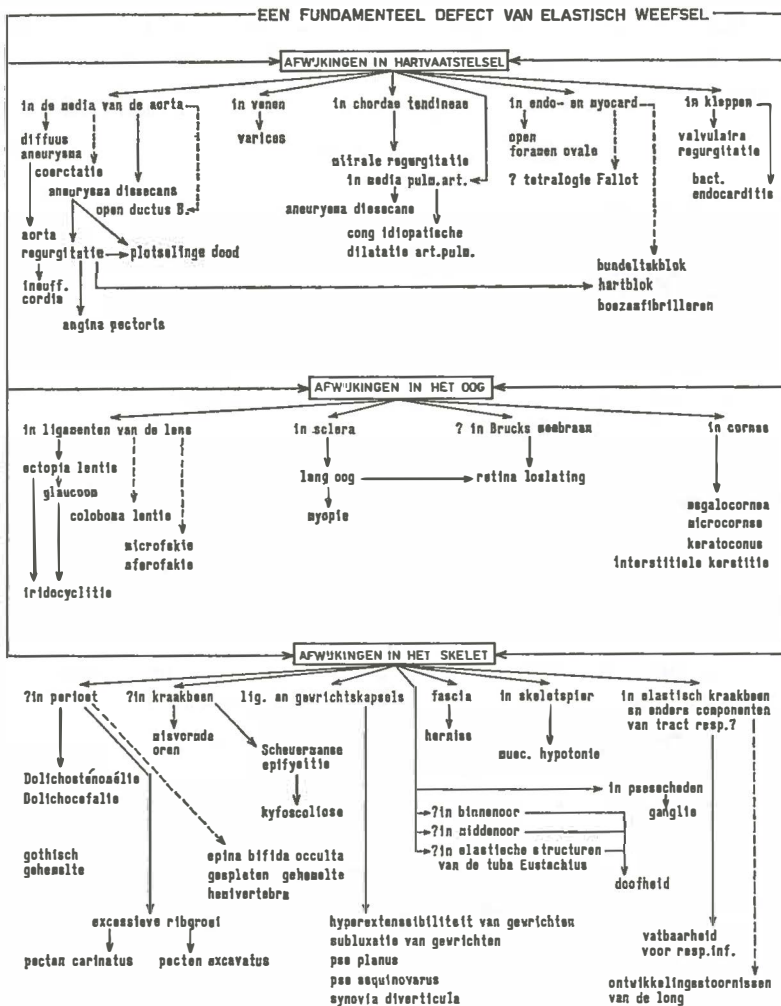
Voortbouwend op de mesodermale theorie, is men de oorzaak van het syndroom van Marfan gaan zoeken in een stoornis van één der derivaten van de mesodermale weefsels. De hiervan uitgaande theorieën zullen wij nu even vermelden om er in het hoofdstuk over de bindweefselstofwisseling dieper op in te gaan.

THEORIE 12

Fabre (147) denkt aan een irregulair dominante hereditaire stoornis in het collageen (zie ook pag. 57).

THEORIE 13

McKusick (322) denkt aan een algemene stoornis van het elastisch bindweefsel (fig. 22 en zie ook pag. 56 en 57) en spreekt de hoop uit, dat in de toekomst gevonden wordt wat de aortamedia en de zonula gemeen hebben, en dat daarop een beter inzicht in de pathogenese zal volgen. Hij geeft toe, dat de zonula meer op collageen dan op elastisch bindweefsel lijkt. Ook Kachele (260) en Loveman (314G), die in striae bij vijf patiënten met het syndroom van Marfan een degeneratie



De met — aangegeven beelden zijn mogelijk secundaire gevolgen van de primaire afwijkingen.

Fig. 22 Marfansyndroom een fundamenteel defect van elastisch weefsel

van het elastisch bindweefsel vonden, geloven dat er dus niet alleen een degeneratie is van het elastisch weefsel in de aorta, maar ook in het algemeen, en misschien ook in het oog. De dolichosténomélie zou volgens deze theorie verklaard kunnen worden op grond van een stoornis in de ontwikkeling van het periost. Op te merken valt nog, dat de afwijkingen die tot een aneurysma der sinus Valsalvae leiden, waarschijnlijk eerder ontstaan dan de oogafwijkingen, namelijk in de zevende tot de tiende week van het foetale leven.

Gleditsch (195) gelooft daarentegen niet, dat een stoornis in het elastisch bindweefsel een verklaring kan vormen voor de dolichosténomélie en de lensdislocatie.

THEORIE 14

De biochemische theorieën

In de laatste tijd gaan de gedachten steeds meer uit naar biochemische afwijkingen als grondslag voor het syndroom van Marfan.

A. Roark (431) zegt, dat er misschien geen zuivere stoornis in het elastisch bindweefsel zelf is, doch een verandering in een stof die veel in het elastisch bindweefsel voorkomt. Hij geeft hiervoor geen argumenten op.

B. Lehman (294) zegt, dat misschien verschillende veranderingen bij het syndroom van Marfan ontstaan door verschillende enzymdefecten, zoals dit bij andere „inborn errors of metabolism” het geval is. Mogelijk is dit ook de reden waarom men soms óf alleen hartafwijkingen, óf slechts oogafwijkingen in één familie vindt, en misschien vormt dit feit ook de verklaring voor de variaties in de leeftijd van optreden en de ernst van het ziektebeeld. Hij vond bij een jongen een maal een verhoging van de uitscheiding van cystine en lysine in de urine, en bij zijn zusje alleen een verhoogde uitscheiding van cystine. In de familie van deze kinderen kwamen wél de typische habitusafwijkingen van het syndroom van Marfan en ook hartafwijkingen voor, doch nooit een lensdislocatie, aorta-insufficiëntie of een aneurysma (dissecans), en bij de genoemde patiënten waren het hart, de aorta en de ogen normaal en bestonden slechts lichte habitusafwijkingen.

C. Ponsetti (412) dacht aan een verband met het experimenteel lathyrisme. Dit ziektebeeld zou overeenkomstige afwijkingen als het syndroom van Marfan in de aorta, en ook in het skelet (wervelafwijkingen), vertonen. Het lathyrisme wordt veroorzaakt door stoffen uit verschillende lathyruszaden. Misschien betreft de stoornis bij beide aandoeningen hetzelfde of een verwant enzymstelsel. Wij komen hierop terug in het hoofdstuk over de bindweefselstofwisseling.

D. Sloper (470) gelooft, dat een abnormaliteit van het endocrine systeem leidt tot een stoornis in de grondsubstantie van het bindweefsel, zowel in de aorta als in de ligamenten en botten. Steinberg (479) gelooft aan een congenitale fout in de stofwisseling van een essentieel eiwit van de grondsubstantie van het bindweefsel. Hurley (245), die bij de obducties van patiënten met het syndroom van Marfan in de aorta steeds een vermeerdering van de grondsubstantie vond, en niet steeds veranderingen in de elastische vezels, gelooft dan ook dat de verandering in de grondsubstantie primair is en die van de elastische vezels secundair, temeer daar de afwijkingen bij het syndroom van Marfan door het

gehele lichaam heen worden gevonden, met name in de botten, waarin de hoeveelheid elastisch bindweefsel gering is.

E. Berenson (38) vond bij het syndroom van Marfan een verhoogde uitscheiding van mucopolysacchariden in de urine, en hij ziet de veranderingen in de wand van de aorta, met ophoping van een, zich met toluidineblauw metachromatisch kleurend, materiaal (mucopolysacchariden), de fibromyxomateuze klepverdikking met ophoping van, zich met alcianblue metachromatisch kleurend, materiaal, de hypertrofie en de vlekkelijke fibrose van het myocard, alsook de dilatatie van de aorta- en mitraalkleppen en ringen, als één geheel, namelijk een metabole cardiopathie (55A).

F. Dux (129), Kravitz (282) en Ponsetti (412) denken aan een slechte productie of excessieve destructie van de chondroitinesulfaten als oorzaak van het syndroom van Marfan. Belangwekkend is dan ook, dat grote delen van het oog van mesodermale oorsprong zijn en soms een gel bevatten, dat bestaat uit mucopolysacchariden, ingebed in een netwerk van collageen vezels, op dezelfde manier als in kraakbeen. De mucopolysacchariden zijn bijvoorbeeld grote componenten van de cornea en het glasvocht, doch wij vinden ze ook in de lens, trabeculae, sclera en corpus ciliare (490A).

G. Bacchus (21) vond bij het syndroom van Marfan een verlaging van het gehalte aan mucoproteïden in het bloed.

H. Breton (58) en Sjoerdsma (465) vonden een verhoogde uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine.

Wij zijn van mening, dat voor de eerste tien theorieën te weinig argumenten te vinden zijn, doch meenden ze te moeten weergeven om aan te tonen hoe zwak zij zijn en om ze nu definitief te kunnen verwerpen met alle verwarring die ze met zich meebrachten. Tevens hebben wij ze besproken, omdat zij ons een idee geven van de gedachtengang over het syndroom van Marfan in het verleden, die toch een basis heeft gevormd voor de moderne theorieën.

Van de biochemische theorieën achten wij de laatste vier het meest steekhoudend en wij neigen er toe de oorzaak van het syndroom van Marfan te zoeken in een aangeboren stofwisselingsstoornis van het collageen, daar wij ook zelf een duidelijk verhoogde uitscheiding van hydroxyproline met de urine vonden.

Wij komen op enige van deze, het laatst besproken, theorieën nog uitvoerig terug in het hoofdstuk Bindweefselstofwisseling, en hebben ze hier dus slechts even aangestipt. De theorieën over de genetische aspecten van het syndroom van Marfan bespreken wij apart in het hoofdstuk „Herediteit”.

Hoofdstuk XIII

HEREDITEIT

In de ontwikkeling van de inzichten over de erfelijkheid van het syndroom van Marfan is, evenals bij de aetiologie, een zekere geschiedkundige lijn te ontdekken. Als erfelijke afwijkingen die aan het syndroom ten grondslag zouden liggen, werden achtereenvolgens gezien:

- A. een algemene kiemstoornis: Schlack 448, Piper 405 en Amsler 1934;
- B. een stoornis in één of meer chromosomen: Bergstrand (39), van Buchem (68) en Burch (75);
- C. een stoornis in een kleiner of groter deel van één chromosoom: Rados (418);
- D. een afwijking van „gekoppelde genen”: Vogt (523) en Glanzman 1940;
- E. een stoornis in slechts één gen: Lutman (311) en McKusick (323).

Dat het syndroom van Marfan een hereditaire aandoening is, wordt nu wel algemeen aangenomen. Het was Weve (538), die hier in 1931 voor het eerst duidelijk op wees. Deze erfelijkheid bleek al duidelijk uit het onderzoek van de grote families, en bovendien zijn er ook enige ééneiige tweelingen beschreven (Becker 1957, Taschen 491, Steinberg 478 en Schwarzweller 1937), waar-bij een concordantie der symptomen naar voren kwam, die sterk voor de erfelijkheid van het ziektebeeld pleit (Siemens: Leiden).

De vragen die zich nu voordoen zijn, naar wij menen de volgende:

1. In welk percentage der patiënten is een erfelijke genese aantoonbaar?
2. Is deze erfelijkheid geslachtsgebonden?
3. Is deze erfelijkheid dominant of recessief?
4. Zijn er zichtbare chromosomale afwijkingen bij dit syndroom?
5. Zijn de afwijkingen gelocaliseerd in één of meer chromosomen of in één of meer genen?
6. Wat veroorzaakt de afwijking in de genen?
7. Hoe leidt de afwijking in één of meer genen tot het ziektebeeld?

Uitgaande van de literatuurgegevens en onze eigen ervaringen, menen wij deze vragen als volgt te moeten beantwoorden:

ad 1. Uiteraard verschilt men over dit percentage van mening. Een oordeel hierover is dan ook afhankelijk van de wil tot medewerking, de intelligentie en het geheugen der patiënten, de door de collegae verstrekte gegevens, de uitgebreidheid van het persoonlijk onderzoek van de patiënten en hun families en

de criteria die men aanlegt bij het stellen van de diagnose „syndroom van Marfan”.

McKusick (326) vond bij zijn grote reeks patiënten een duidelijke positieve familieanamnese in 85 procent. De overige vijftien procent beschouwt hij dus als nieuwe mutanten. Lutman (311) vond een erfelijkheid slechts in 40–50 procent, hetgeen beslist te laag is, Last (292) in 80 procent, en volgens het overzicht van Versé (516) geven de meeste auteurs 50–80 procent op.

Pogingen tot het schatten van de frequentie van vóórkomen van het, bij het syndroom van Marfan afwijkend, gen of van de frequentie van een nieuwe mutatie hiervan in de bevolking, worden zeer bemoeilijkt door punten van twijfel bij het stellen van de diagnose „syndroom van Marfan” en door de variabiliteit van de leeftijd waarop het syndroom duidelijk wordt. Lynas (304) schatte het vóórkomen van het phaenotype Marfan in Noord-Ierland op 1,459 per 100.000 inwoners. De frequentie van het optreden van een nieuwe mutatie schatte hij op 4,2–5,8 per miljoen genen per generatie. Ook Huston kwam tot dit getal.

Het syndroom zou volgens de literatuur in 30 procent bij zusters en broers van de patiënten voorkomen (417).

ad 2. Men is het er algemeen over eens, dat de erfelijkheid bij het syndroom van Marfan niet geslachtsgebonden is (Versé (516) en McKusick (326)).

Wél zijn er dus verschillen in het vóórkomen van bepaalde symptomen bij de twee geslachten. Meestal wordt hieraan de uitleg gegeven „dat het mannelijk en het vrouwelijk lichaam nu eenmaal verschillen, zowel anatomisch als fysiologisch, en dat de uitwerking van een bepaalde stoornis op beide dus logischerwijs zeer verschillend kan zijn. Men zou tevens kunnen denken aan de verschillende levensomstandigheden van man en vrouw, o.a. voor wat betreft de lichamelijke arbeid die beiden verrichten. Sommige auteurs wijzen hierop met het oog op de bij de man veel frequenter optredende cardiovasculaire afwijkingen. Bovendien zijn deze verschillen in het vóórkomen van bepaalde symptomen bij de geslachten grotendeels naar voren gebracht door Rados (418), die zijn gegevens betrok uit een verzamelstatistiek waarin vele onvolledig beschreven en onzekere gevallen voorkwamen.

Er bestaat dus ook geen voorkeur van het syndroom van Marfan voor een bepaalde sexe, zoals blijkt uit de opgegeven verhoudingsgetallen (man:vrouw): Arbenz (12) 122:105, Jéquier (252) 63:64, Rados (419) 101:103, Ross (441) 56:61, en Weve (539) 42:40.

Ook is er geen voorkeur voor een bepaald ras. Vele gevallen werden bij *Europeanen* beschreven, doch ook bij andere bevolkingsgroepen werd het syndroom aangetroffen: *Negers* (Baer (23), Fitcher (183), Gilston, Lowe 1941, Marvel (340), McKusick (322) en Rambar (421)), *Japanners* (Hayakawa (216) en Uyeyama (511)), *Chinezen* (Haridas (222) en Chang), *Joden* (Lloyd (307) en

Lutman (311)) en *Russen* (Khnyunina (268)). Lynas (304) vond ook geen verband tussen het syndroom van Marfan en bloedgroepen, kleurenzien of smaakzin voor fenylthiocarbamide.

ad 3. Slechts enige auteurs hebben in het verleden geponeerd, dat het syndroom van Marfan recessief erfelijk zou zijn (Börger (54), Frontali 1929, Killman (271), Ormond (384), Usher en Hanhart (219)). Een verhoogde mate van consanguiniteit wordt ook slechts zelden vermeld (Burnier, Beigelman (75), Bortree, Frontali 1929, Baer (23), Lekieffre (314C), Jéquier (252), Kahrs (1945), Paez (1946), Fraccaro (174), Lloyd (307) en Schrader 1930), en bovendien komen bij recessieve erfelijkheid vaker solitaire gevallen voor en frequent patiënten met een zieke broer of zuster, doch met normale ouders, en dit laatste zien wij zeker niet vaak bij het syndroom van Marfan.

Momenteel wordt dan ook wel algemeen aangenomen, dat er een autosomale dominante erfelijkheid bestaat bij het syndroom van Marfan.

Men zoekt de stoornis dus niet in de geslachtschromosomen (gonosomen) doch in één of meer van de andere 22 paren (autosomen). Dat een erfelijkheid dominant is wil zeggen, dat het afwijkend zijn van één der genen van een paar al tot de ziekte kan leiden.

Men onderscheidt verschillende soorten dominante erfelijkheid. Er komen bij de beschouwing hiervan enige begrippen ter sprake, die wij nu eerst even dienen te vermelden, namelijk:

Penetrantie: het doordringend vermogen van het gen uitgedrukt als het percentage getroffen en in verschillende generaties van één of meer stambomen of in een aantal vergelijkbare „sibships”, betrokken op het aantal dragers van het gemuteerde gen = 100 procent.

Expressiviteit: de mate van het tot uiting doen komen van een bepaald ziektebeeld door het afwijkende gen, uitgedrukt in de volledigheid en de ernst van de ziekte. Penetrantie en expressie vallen samen bij de „non-penetrance”, waarbij de expressie ook nul is, doch hoeven overigens beslist niet op dezelfde wijze en in dezelfde mate te variëren onder verschillende omstandigheden, al is zulks vaak het geval. Men onderscheidt nu volgens Klunker (275):

A. *De regulaire complete dominante erfelijkheid*, waarvoor zou gelden dat het afwijkende gen in heterozygote toestand tot de ziekte aanleiding geeft, dat de patiënt steeds van een zieke ouder afstamt, en dat de frequentie van overdraging van het afwijkende gen, dus 50 procent (want er is 50 procent kans dat het afwijkende gen aan een kind wordt overgedragen en 50 procent kans op overdracht van het normale allel (genpartner)) gelijk is aan de frequentie van het optreden van de ziekte.

Het vinden van solitaire gevallen bij dit soort dominante erfelijkheid kan er volgens Klunker op berusten dat:

- a. de familie onvoldoende onderzocht is,
- b. het een onecht kind betreft,
- c. de diagnose niet juist is,
- d. het een nieuwe mutatie is.

B. De (irregulaire) „incomplete” dominante erfelijkheid, een vorm waarbij, door beïnvloeding door andere genen of uitwendige omstandigheden, zowel de penetrantie als de expressiviteit van het gen kunnen dalen. Het dalen van de penetrantie kan leiden tot een schijnbaar ontbreken van het syndroom of van een deel ervan in één generatie, en tot het (schijnbaar) overslaan van een generatie (irregulaire erfelijkheid). Het dalen van de expressiviteit van het gen kan leiden tot het vóórkomen van lichtere, symptoomarme gevallen: formes frustes. De irregulaire erfelijkheid is dus volgens Klunker een vorm van incomplete erfelijkheid. Door vele anderen wordt de term „incomplete erfelijkheid” niet gebruikt.

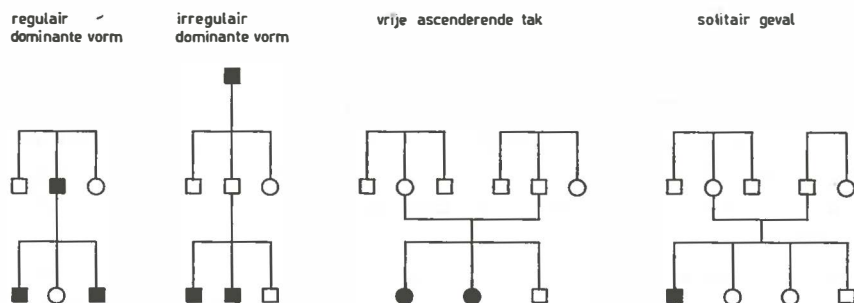


Fig. 23 Verschillende stamboomtypen bij de irregulaire incomplete dominante erfelijkheid.

Bij irregulaire „incomplete” autosomaal dominante erfelijkheid, die volgens velen bij het syndroom van Marfan wordt gevonden, kan men volgens Klunker (275) vier soorten stambomen naast elkaar vinden (fig. 23), en wel:

- a. reguliere complete dominante;
- b. irregulaire dominante;
- c. stamboom met vrije ascenderende tak, doch met wel zieke broers of zusters;
- d. solitaire gevallen, die hier, in tegenstelling tot bij de regulair dominante hereditie, wél door een overgebracht gen tot stand kunnen komen.

Volgens Klunker kan men, als men de penetrantie van het gen kent, de verwachte frequentie van vóórkomen van deze vier stambomen berekenen, en als deze berekening in een bepaald geval klopt met wat men vindt, is dit nog een extra bewijs voor het bestaan van een irregulaire incomplete dominante erfelijkheid.

Er heerst nog enige onenigheid over de vorm van dominante erfelijkheid bij het syndroom van Marfan. Een kleine groep onderzoekers houdt vast aan een reguliere complete vorm en zoekt, als in een gegeven stamboom niet 50 procent der kinderen van de patiënten zijn aangedaan, dit te verklaren door aan te nemen, dat er formes frustes niet herkend zijn of dat de stamboom te klein is om de verhouding 50:50 tot haar recht te doen komen.

Er zijn in ieder geval tal van stambomen waarin 50 procent of meer van de kinderen der patiënten het syndroom vertoonden.

De meerderheid der auteurs neemt echter een irregulaire incomplete dominante erfelijkheid aan (Arbenz (12), Lisch (302), Lloyd (306), Lynas (304), Schmid (451), Siegentahler (459), Waardenburg (526) en Weve (538)). McKusick (326) vond nooit een overslaan van een geslacht in een goed onderzochte familie, terwijl anderen dit wel vonden (Harrison (223), Klainer, Gilston, Steindorff (480), Valentin en Weve (540)).

Daar volgens Klunker (275) bij de irregulaire „incomplete” dominante erfelijkheid ook reguliere complete stambomen voorkomen, zouden beide groepen gelijk kunnen hebben in zover ze niet de reguliere complete of de irregulaire „incomplete” stamboom voor de enig mogelijke houden.

Wat de nieuwe genmutatie betreft, is het algemene standpunt wel, dat deze meestal als solitaire gevallen in tot nu toe onaangetaste families voorkomt, en dat zij aan het hoofd staat van alle bestaande stambomen van het syndroom van Marfan.

Een verminderde vruchtbaarheid, vooral van de mannelijke patiënten, wordt herhaaldelijk gevonden (Lambie (313), Last (292)), en valt te verklaren doordat een deel der patiënten niet tot een huwelijk of tot deelneming aan de voortplanting komt, door een verkorte levensduur en door het hypogonadisme. Hieruit wordt nogal eens de conclusie getrokken, dat zonder nieuwe mutanten het ziektebeeld uit zou sterven, mede gezien „de verergering van het ziektebeeld in de descenderende lijn”, waarop Last (252) wees. Lambie (313) bestrijdt dit met de berekening dat de Marfan patiënt gemiddeld 1,4 kinderen krijgt.

De nieuwe mutanten krijgen gemiddeld natuurlijk weer 50 procent zieke kinderen.

Het zou belangrijk kunnen zijn dat wij konden achterhalen waarom sommige patiënten slechts lichte afwijkingen hebben, dus welke factoren de expressiviteit van het gen drukken. Wij zouden dan mogelijk de natuur kunnen nabootsen. Tot nu toe zijn de enige bekende factoren die de expressie van het gen beïnvloeden de sexe (Rados (418)), en de lichaamsbouw (in pycknische families zijn de habitusafwijkingen minder uitgesproken).

ad 4. De laatste jaren heeft men mogelijkheden gekregen om de menselijke chromosomen te bestuderen, en ontdekt dat bepaalde ziekten berusten op af-

wijkingen in het aantal of de structuur der chromosomen (mongoloïde idiotie, Klinefelter, Turner e.a.).

Onze kernhoudende lichaamscellen bergen in zich het diploïde aantal chromosomen, dus 46, welke bestaan uit 23 paren. 22 van deze paren, bestaande uit aan elkaar gelijke chromosomen, zijn de zogenaamde autosomen; het laatste paar vormt de geslachtschromosomen. De gameten daarentegen bevatten het haploïde aantal chromosomen, dus 23. In ieder chromosoom zitten tientallen genen op een rij gerangschikt. Omdat in het diploïde chromosomengarnituur ieder autosoom twee keer vertegenwoordigd is, is uiteraard ook ieder autosomaal gen twee keer vertegenwoordigd. Deze genparen worden allelen genoemd. Het ene allel van een paar krijgt het individu van zijn vader, het andere van zijn moeder. Verschillen tussen allelen ontstaan door mutatie. Een persoon wordt heterozygoot genoemd voor een bepaald gen, wanneer het betreffende gen in twee allelvormen aanwezig is; homozygoot wanneer de twee allelen gelijk zijn. Mutaties in de genen zouden berusten op veranderingen in de desoxyribonucleïnezuuren en kunnen bijvoorbeeld tot uitval of vermindering van de functies van een enzym leiden. Meestal hangt, naar men aanneemt, van één gen de productie en/of het goed functioneren van slechts één enzym af.

De verschillende chromosomen kunnen ingedeeld worden naar de grootte, de verhouding tussen korte en lange armen, de plaats van het centromeer en naar het al of niet hebben van satellieten. Als men de chromosomen volgens deze criteria rangschikt, krijgt men het karyotype (229).

De satellieten zitten steeds aan de periferie van het chromosoom (472), en wij vinden ze normaliter in de paren 13, 14, 15, 21 en 22. Het zijn lichaampjes, die met de rest van het chromosoom verbonden zijn door een dunne chromatinedraad (fig. 24). De grootte van deze satellieten is bij de normalen onderhevig aan flinke individuele variaties (155).

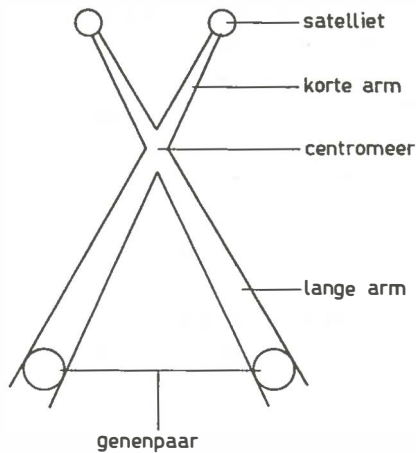


Fig. 24 Localisatie van de satellieten in de chromosomen.

Tjio (500) vond bij twee patiënten, waarvan hij dacht dat zij het syndroom van Marfan hadden, een afwijkende grootte van deze satellieten. Ons inziens waren de gevonden lichamelijke afwijkingen onvoldoende om hierop de diag-

nose „syndroom van Marfan” te stellen, en ook McKusick (324) en Ferguson Smith (155) vallen Tjio scherp aan op zijn diagnose in dit geval.

Tjio's eerste patiënt had een hypotonie, arachnodactylie, hernia inguinalis, kippeborst, hoog gehemelte, een cyanose bij een congenitaal vitium cordis, nl. een tricuspidalisatresie, en een ventrikelseptum defect (een bij het syndroom van Marfan niet voorkomend vitium), doch geen lensdislocatie.

In de familie zou het syndroom ook voorkomen, doch zulks was afgeleid uit de anamnese volgens welke arachnodactylie en niet nader omschreven cardio-vasculaire- en oogafwijkingen in de familie gevonden werden. Bij deze patiënt werden duidelijk vergrote satellieten gevonden aan één lid van paar 21. Zijn tweede patiënt, een jongen van achttien maanden, had de typische habitus, doch geen cardiovasculaire- of oogafwijkingen, en een duidelijk positieve familie-anamnese. Bij nadere beschouwing bleek in de familie geen patiënt voor te komen, die zeker een lensdislocatie of een aneurysma aortae had. Bij deze tweede patiënt bestond een vergrote satelliet aan paar achttien, volgens de toenmalige nomenclatuur, dat is paar dertien volgens de nu gevolgde internationale Denver nomenclatuur. Bij 30 normale personen vond Tjio nooit een dergelijke grootte der satellieten.

Hij dacht aan de volgende mogelijkheden ter verklaring van de gevonden afwijkingen:

- A. duplicatie van het materiaal waaruit de satelliet is samengesteld;
- B. uitwisseling van substantie van de satelliet met een deel van een ander chromosomenpaar (translocatie) of met zijn partnerchromosoom.

Men neemt aan dat de kans op translocatie het grootst is bij de chromosomen met satellieten (156). De waarde van Tjio's waarneming wordt verminderd door het volgende:

- a. Bij één patiënt, die zeker het syndroom had, vond hij geen chromosomale afwijking.
- b. De afwijkingen werden aangetroffen aan verschillende chromosomen en zouden toch één en hetzelfde syndroom geven.
- c. Vergrote satellieten worden ook wel eens gezien bij patiënten zonder het syndroom van Marfan: (500, Cooper 1962, Ellis 1961 en Ferguson Smith (156)).
- d. De groepen van Armstrong (173) en Boök 1960, D.C. Harnden (nuclear sex symposium London 1960), Ferguson Smith (156), Bender (173), Clunie (104F), Sohval (472) en Lancet II, pag. 48, 1959, vonden geen chromosomale afwijkingen bij het syndroom van Marfan.

Handmaker (245A) onderzocht acht patiënten met het syndroom van Marfan; in de families van zes hunner hadden verscheidene personen deze ziekte. Hij vond bij geen van hen tekenen van translocatie of andere chromosomale af-

wijkingen, doch wel een vergroting van één der satellieten bij vijf van hen, van wie er drie tot één familie behoorden. Handmaker vond de vergroting der satellieten in de chromosomen van de groepen IV (3-15) of VII (21-22), doch bij de moeder, die het syndroom niet vertoonde, vond hij even sterk vergrotesatellieten, en een vergroting van een of meer satellieten in deze graad werd ook bij niet met een Marfan patiënt verwanten herhaaldelijk gevonden. Bovendien is er nog nooit een verband gevonden tussen de vergroting van één of meer satellieten en een ziekte.

Kallen en Loan (1962) vonden bij vier patiënten met het syndroom van Marfan een verkorting der chromosomen 21 en 22. Helaas namen deze onderzoekers hun controles niet uit de families der patiënten, zodat zij een familiale variatie niet uitsloten.

Het is nu wel bekend, dat zichtbare afwijkingen in aantal of structuur der chromosomen tot multipale congenitale afwijkingen kunnen leiden, waarbij ook combinaties van congenitale vitia cordis, afwijkingen aan handen en voeten, aan sternum en aan gehemelte bekend zijn. Tot nu toe ontbreken echter zekere zichtbare chromosomale afwijkingen bij het syndroom van Marfan.

ad 5. Bij het bespreken van deze vraag zullen wij voor een beter begrip van de historische ontwikkeling van de genetische visie in deze, ook de oudere theorieën even weergeven, al zijn deze inmiddels verworpen. Vooral in de oudere literatuur vindt men nog de gedachte aan het getroffen zijn van meerdere chromosomen bij het syndroom van Marfan. Zo stelt Pasachof (395) dat, als alleen het chromosoom dat betrekking heeft op het mesoderm getroffen wordt, er geen oogafwijkingen zullen zijn, en dat, als ook het chromosoom dat betrekking heeft op het ectoderm getroffen wordt, er ook oog- en neurologische afwijkingen kunnen zijn”.

Later nam men aan dat slechts één chromosoom veranderd is, doch nu streed men over het aangedaan zijn van meerdere genen of van slechts één gen. De argumenten *vóór* afwijkingen in verscheidene genen zijn de volgende:

A. Een ziektebeeld met in zoveel verschillende organen zetelende, schijnbaar onsamenvangende, afwijkingen, die dan ook nog alléén of gecombineerd kunnen voorkomen, laat zich soepel verklaren door het aangetast zijn van, min of meer vlak bijeen liggende, genen, dus van een kleiner of groter stuk van één chromosoom. Immers, genen die vlak naast elkaar liggen, zouden best een totaal verschillende invloedssfeer kunnen hebben, bijvoorbeeld op extremiteiten en ogen, of op meso- en ectoderm. Er zijn ook andere mesodermale ziekten bekend, die door gen-afwijkingen ontstaan, bijvoorbeeld het syndroom van Marchesani en de fragilitas ossium (Rados (419), Stephenson (482), Rosen (438)), en de combinatie van oog-, hart- en extremitetsafwijkingen wordt vaker gevonden bij erfelijke ziekten (Ida Mann (419)). Ook aan een gelijktijdig getrof-

fen worden van twee verschillende, niet noodzakelijk naast elkaar liggende, vroeger zogenaamde „gekoppelde genen” is gedacht (Vogt (524), Zaidi (554), Lisch (302) en Kurz (285)).

B. Ook met een genentransmissie met een ander chromosoom dacht men de wisselingen in aard en aantal van symptomen bij verscheidene patiënten met het syndroom van Marfan in één familie goed te kunnen verklaren (419).

C. Het vinden van dezelfde oogafwijkingen samen met tegenovergestelde habitusafwijkingen bij het syndroom van Marchesani liet zich met deze theorie verklaren.

Als argumenten *tegen* deze theorie zijn aangevoerd:

A. Als twee of meer genen aangedaan zouden zijn, zou men veel meer een groepsgewijs optreden der symptomen verwachten, dus twee of drie aparte ziektebeelden, terwijl men bij het syndroom van Marfan juist zeer geleidelijke overgangen ziet (Lutman (312)).

B. Als een afwijking in twee of meer bijeen liggende genen verantwoordelijk was, en ook als het syndroom van Marfan zou ontstaan door een uitwisseling van genen tussen de chromosomen, kan men zich nog wel de situatie indenken dat een ouder het volledig syndroom heeft en zijn kind slechts een deel ervan, doch moeilijk het tegenovergestelde, dat toch herhaaldelijk wordt gevonden (Lloyd (306)).

C. Bij reciproke translocatie zou men verwachten, dat een ouder met bijvoorbeeld hart- en oogafwijkingen alleen zieke kinderen krijgt met eveneens oog- en hartafwijkingen, doch dit klopt niet.

Argumenten voor het aangetast zijn van slechts één gen zijn:

a. Uit proeven met de *Drosophila* en muis is gebleken, dat het meer regel dan uitzondering is dat een afwijking in slechts één gen een bont beeld van afwijkingen geeft (Apert (11), Lutman (312)).

Men gebruikt het woord pleiotroop effect als één afwijkend gen aanleiding geeft tot een groep van symptomen. De symptomatologie kan dan van persoon tot persoon wisselen in volledigheid en ernst.

b. Een uitgebreid klinisch syndroom met afwijkingen in verscheidene organen en zeer uiteenlopende weefselsoorten, is goed te verklaren door de aanwezigheid van één afwijkend gen. Men moet dan de verklaring niet zoeken door aan te nemen, dat het gen verscheidene werkingen zou hebben, want het is algemeen aanvaard dat dit niet zo is. De éne werking van het gen kan echter zeer uiteenlopende gevolgen hebben. Als bijvoorbeeld een afwijking in één gen tot gevolg heeft dat een bepaald eiwitmolecuul anders opgebouwd wordt, kan dit op vele plaatsen in het lichaam een uitwerking hebben, met diensgevolge een bont klinisch beeld, dat pas te begrijpen valt als men die éne werking van het gen kent (325).

c. Dat niet alle klinische symptomen steeds aanwezig hoeven te zijn is, zowel bij niet erfelijke als bij erfelijke ziektebeelden, al lang bekend. Bij erfelijke ziektebeelden, door stoornis in één gen ontstaan, ziet men als mogelijke oorzaken hiervan:

A. Het gen kan in verschillende mate getroffen zijn.

B. De penetrantie en/of expressie van het gen kunnen sterk beïnvloed worden door andere genen of door buiten de genen liggende factoren. Men denke bijvoorbeeld aan de mogelijkheid van het bestaan van de „alternative metabolic pathways” en „competitive pathways”, waarin een bepaalde compensatiemogelijkheid voor een biochemische afwijking ligt, door omwegen in de stofwisseling waarlangs toch het doel bereikt kan worden, doch welke bij verschillende personen in wisselende mate beschikbaar zullen zijn.

In dit verband is van belang de opmerking van McKusick, dat het patroon van het ziektebeeld in één bepaalde familie vaak opvallend uniform is, hetgeen ons ook trof. Last (292) en Schwarzweller (1937) beweren het tegendeel.

C. Bowers (55) vond één grote familie, waarin in zes generaties 31 patiënten voorkwamen. In ieder nageslacht van een patiënt was ongeveer 50 procent der kinderen getroffen.

De hoofdsymptomen van het syndroom kwamen in 25–100 procent voor per patiënt, met een gemiddelde van 70 procent. In de vierde, de vijfde en de zesde generatie bleek dit gemiddelde respectievelijk 57, 79 en 67 procent te zijn. Dit steunt in belangrijke mate de theorie, dat het syndroom overgeërfd wordt via één gen met pleiotrope expressie. Als het namelijk door verscheidene genen werd overgebracht, zou een progressieve daling van het gemiddelde percentage van voorkomen der hoofdsymptomen in de volgende generaties te zien zijn.

Last (419) voert tegen deze theorie aan, dat het, als één pluripotent gen verantwoordelijk zou zijn voor zowel de habitus- als de oog- en ook de cardiovasculaire afwijkingen, onwaarschijnlijk is dat men deze drie symptoomgroepen niet steeds aantreft bij de patiënten.

De meeste auteurs (McKusick (325), Last (292), Lutman (372) en Capotori (85)) nemen tegenwoordig aan dat een afwijking in slechts één gen verantwoordelijk is voor het syndroom van Marfan. Last (292) en ook Weve (540) vatten alles samen met de uitspraak „dat de erfelijkheid bij het syndroom van Marfan autosomaal dominant is met een pleiotroop werkingsbeeld, een onvoldoende penetrantie en een sterk wisselende expressiviteit van het afwijkende gen”.

ad 6. Hoe het defect in één gen bij een nieuwe mutatie bij het syndroom van Marfan ontstaat is niet duidelijk.

Betto (42) vond geen aanwijzingen voor de, in de zeer oude literatuur genoemde, factoren als lues, tuberculose, alcoholisme, bloedverwantschap, moe-

derlijk infect, roentgenstralen of stoornissen in de embryonale voeding, aan welke factoren thans ook niemand meer denkt.

ad 7. Hoe de afwijking in het gen leidt tot afwijking in de organen is nog voor geen enkele erfelijke ziekte met zekerheid volledig bekend (Starke 1951). Als wij dit wisten zouden wij het ontstaan van de afwijkingen mogelijk kunnen verhinderen (323). Door het vinden van biochemische afwijkingen bij het syndroom van Marfan menen wij nu geleidelijk op het spoor van de pathogenese van het syndroom te komen.

De kennis van de erfelijkheid van het syndroom van Marfan is onder meer van belang, omdat zij het mogelijk maakt om:

1. De vergrote kans van het vóórkomen van het syndroom in bepaalde families te voorzien en dus snel en gericht de pasgeborenen te kunnen onderzoeken, en vervolgens zo nodig snel in te kunnen grijpen als therapie vereist is.
2. Een huwelijksadvies te kunnen geven. Men kan hierbij stellen, dat bij een penetrantie van 100 procent zowel de patiënten met een positieve familie-anam-

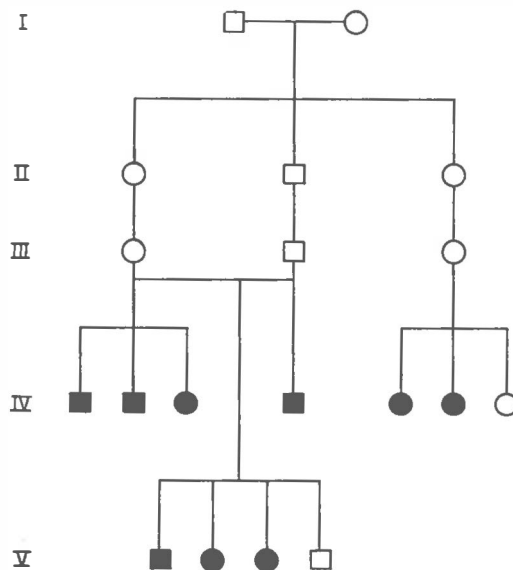


Fig. 25 Stamboom met homozygotie bij het Syndroom van Marfan

nese als de nieuwe mutanten 50 procent kans hebben op zieke kinderen. Ons inziens wordt een huwelijksadvies veel te weinig gegeven en worden deze patiënten vaak helemaal niet op de hoogte gesteld van de consequenties van een huwelijk.

Tot slot willen wij er nog op wijzen, dat er nu enige gevallen bekend zijn van een huwelijk van twee patiënten met het syndroom van Marfan:

Beigelman (75) geeft de volgende stamboom (fig. 25):

In generatie vier treden een achterneef en een achternicht, die beiden het syndroom hadden, met elkaar in het huwelijk. Drie van hun kinderen hadden het syndroom ook, en in de derde generatie was slechts één kind er vrij van.

Capotorti (85) vermeldt één Italiaanse familie met zestien patiënten in drie generaties, allen met habitusafwijkingen en een lensdislocatie. In deze familie huwden een nicht en een neef, die beiden patiënt waren. Van hun negen kinderen hadden vier het syndroom, één was normaal, drie stierven als klein kind en één werd dood geboren. Omdat over die gestorven kinderen weinig bekend was, valt de invloed der homozygotie in deze stamboom slecht na te gaan. Twee van de vier getroffen kinderen hadden echter een ernstiger vorm van het syndroom dan elders in de familie voorkwam.

Hoofdstuk XIV

FREQUENTIE VAN VOORKOMEN VAN HET SYNDROOM

Het syndroom van Marfan wordt nog steeds gerekend tot de uiterst zelden voorkomende ziektebeelden. Wij geloven dat deze mening mede bestaat als gevolg van een onvolledige kennis van de, zich ook wel zeer snel uitbreidende, wereldliteratuur, en omdat bovendien de diagnose bij de niet zeer uitgesproken gevallen nog vaak gemist wordt.

Samenvattende overzichten van de tot 1949 beschreven patiënten zijn te vinden bij Rados (419) en Ross (441), die samen 355 patiënten vermeldden.

Het lijkt ons van weinig nut om alle min of meer volledige patiëntenbeschrijvingen, die wij verder nog in de literatuur tot 1963 vonden, hier weer te geven. Wel achten wij het vermeldenswaard dat er 382 waren, waarbij volgens onze criteria de diagnose „syndroom van Marfan” gesteld kon worden, en die niet behoren tot de in ons overzicht van geobduceerden en geopereerden vervatte patiënten.

Bij deze 382 patiënten (tabel 14) waren de hoofdsymptoomgroepen in de volgende verdeling aanwezig:

Tabel 14: Frequentieverdeling van de symptoomgroepen bij 382 Marfanpatiënten.

Geslacht		Oogafwijkingen	Cardiovasculaire afwijkingen	Habitus- afwijkingen	Familie
Man	+	149	62	180	137
Totaal	—	15	60	9	23
204	±	24	40	8	16
	n.v.	16	42	7	28
Vrouw	+	131	37	139	114
Totaal	—	16	60	10	18
165	±	9	27	8	10
	n.v.	9	41	8	23
N.V.	+	9	2	12	8
Totaal	—	1	5	0	0
13	±	2	2	1	0
	n.v.	1	4	0	5

In tabel 14 betekent ± dat het niet zeker uit te maken is of deze symptoomgroep + of — is, en n.v. betekent niet vermeld.

Van deze 382 patiënten waren 83 tussen 0 en 11 jaar,
93 tussen 11 en 21 jaar,
71 tussen 21 en 31 jaar,
98 ouder dan 30 jaar,

terwijl van 37 patiënten de leeftijd niet was opgegeven.

De volgende cardiovasculaire afwijkingen vonden wij bij deze 382 patiënten beschreven:

Aneurysma van één of meer sinus Valsalvae 22 maal: 60, 129, 212, 314C: 2x, 317, 416: 4x, 473: 2x, 477: 3x, 478: 2x, 479: 3x, en 505: 2x

Verwijding, respectievelijk aneurysma fusiforme, van de aorta ascendens 48 maal: 60: 3x, waarvan 1 maal met dilatatie van de aortaboog, de aorta descendens en de grote vaten, 68 met dilatatie van de aorta descendens en abdominalis, 129 met een aneurysma van de linker arteria coronaria en een compleet rechter bundeltakblok, 301: 5x, 305: 2x, 314C: 6x, waarvan 1 maal met verwijding van de art. carotis en subclavia, 314E, 364A, 364F: 2x, 394, 416: 5x, 417: 4x, 425, 455, 460, 462: 2x, 473: 3x, 477: 2x, 479: 3x, 505: 2x en 548

Geïsoleerd aneurysma fusiforme van de aortaboog 2 maal: 462 en 548

Geïsoleerd aneurysma fusiforme van de aorta descendens 1 maal: 317

Geïsoleerd aneurysma fusiforme van de aorta abdominalis 9 maal: 60: 2x, 290, 314C: 2x, 317: 2x, 363 en 462

Geïsoleerde aorta-insufficiëntie 16 maal: 33, 55, 60, 75, 236, 245A, 364F: 8x, 417 en 468

Vernauwde aorta: 119

Hypoplasie van de aorta: 12

Verwijding, respectievelijk aneurysma fusiforme, van de arteria pulmonalis 8 maal: 60, 193, 416: 2x, 462, 473: 2x en 479

Vernauwing van de arteria pulmonalis door druk hierop van de gedilateerde aorta 4 maal: 129, 317 en 416: 2x

Aneurysma dissecans van de aorta ascendens 13 maal: 55, 202, 212, 245A, 314C, 317: 2x, 321: 3x, 364C, 392 en 473

Aneurysma dissecans van de aorta descendens: 473

Aneurysma van de arteria subclavia sinistra: 270

Dilatatie van de arteria carotis communis: 317

Ontspringen van de rechter arteria coronaria uit de linker: 129

Veneus aneurysma aan de hals: 505

Abnormale drainage van de linker bovenkwab naar de vena anonyma: 416

Open foramen ovale 6 maal: 416: 2x, 461: 2x, 477 en 553B

Ventrikelseptumdefect (hartcatheterisatie): 317

Tetralogie van Fallot: 55

Endocarditis 317 en 473

Niet verder omschreven hartblok: 462

Geïsoleerd rechter bundeltakblok: 314C, 317 en 364F

Hartvergroting zonder souffles: 317

Tevens vermelden sommige auteurs nog een aantal patiënten die zij kennen, doch niet beschrijven, namelijk:

Bossers (79J) kent acht patiënten, die niet beschreven zijn, en Loveman (314G) vier Breton (60) kent 60 patiënten met een lensdislocatie, samen uit 26 families; van die patiënten beschreef hij er 11, doch 49 niet

Bowers (55) kent in één familie 33 patiënten, en beschrijft er maar één

Steinberg (478) kent er nog vijf

Schmöger (452) kent nog zeven patiënten, die allemaal alleen een lensdislocatie en habitusafwijkingen hadden

Nashed (365) kent nog drie patiënten met lensdislocatie en habitusafwijkingen

Black (46) kent er nog vijf

McKusick (317) kende in 1955 105 patiënten uit 50 families

McKusick kende in 1960 200 patiënten uit 71 families. Wij vonden van hem min of meer volledige beschrijvingen van 66 patiënten en van 18 obducties, zodat 116 onbeschreven resteren

Weve (537) kent 23 patiënten, waarvan 16 staan in de lijst van Rados

Passow (399) kent nog acht patiënten

Sinclair (462) kent nog zeventien patiënten die wij niet beschreven vonden

Trantes 1936 kent er nog drie, allen met lensdislocatie

Beigelman 1932 nog twaalf, allen met lensdislocatie

Pahva (417) nog veertien, allen met lensdislocatie

Lekieffre (314C) nog 59, allen met lensdislocatie

In het British Medical Journal (63) bleven 24 patiënten onbeschreven

Samen zijn dus nog niet beschreven	373 patiënten
--	---------------

In onze lijst van geobduceerden en geopereerden	158 patiënten
---	---------------

In de lijsten van Rados en Ross samen	335 patiënten
---	---------------

Wij vonden dus bovendien nog voldoende volledige beschrijvingen in de literatuur van	382 patiënten
--	---------------

Zelf onderzochten wij	122 patiënten
---------------------------------	---------------

In totaal vinden wij dus in de literatuur en door ons eigen onderzoek tot 1963	1370 patiënten
--	----------------

Opgemerkt zij nog dat onze literatuur zich in hoofdzaak beperkte tot de Franse, Duitse, Nederlandse en Angelsaksische literatuur, en dat wij bij ons eigen onderzoek zeker niet systematisch heel Nederland afgezocht hebben.

Uit dit alles valt af te leiden, dat het werkelijk aantal patiënten lijdend aan het syndroom van Marfan vele malen hoger zal liggen dan hierboven opgegeven, en dat dit syndroom dus zeker niet „uiterst zeldzaam” is.

Hoofdstuk XV

KLACHTEN, BELOOP EN PROGNOSE

Bij het bestuderen van het beloop van het ziektebeeld doet zich de moeilijkheid voor, dat het meestal pas rond het zesde levensjaar ontdekt wordt, en de patiënt dus dan pas de arts bezoekt, zodat men er onvoldoende zekerheid over kan krijgen in hoeverre de afwijkingen bij het syndroom nu werkelijk congenitaal (dus reeds bij de geboorte aanwezig) waren. Uiteindelijk heeft men bij het syndroom van Marfan waarschijnlijk te maken met een abiotrofie (133 en 317): een bij anatomisch onderzoek aanvankelijk normaal lijken van verschillende weefsels, welke echter toch minder dan gewoonlijk het geval is bestand blijken tegen de normale eisen die eraan gesteld worden. Hierdoor kunnen afwijkingen in één of meer weefsels in verschillende perioden van de ontwikkeling tot uiting komen. Voor inlichtingen over de eerste levensjaren is men aangewezen op een anamnese van de familie en de gegevens van de huisarts. Een nauwkeurig onderzoek van een voldoende groot aantal pasgeborenen in families waarin het syndroom van Marfan vóórkomt ontbreekt nog.

Graviditeit en partus verlopen vrijwel steeds ongestoord. Bij de geboorte wordt bij een klein aantal patiënten de diagnose al gesteld op de habitus en/of op de oogafwijkingen. De lichamelijke en de geestelijke ontwikkeling zijn meestal normaal (333). Er treedt nogal eens een vertraging op in het gaan lopen en in de dentitie (42 en 519). In zeldzame gevallen is er een onverklaarbare, tijdelijke, slechte lichamelijke ontwikkeling, gepaard met slecht eten, braken, een gevoel van slaphed en slechte groei, en tevens ook een slechte geestelijke ontwikkeling, terwijl dan uiteindelijk na enige jaren, de geestelijke en de lichamelijke ontwikkeling weer normaal plaatsvinden (75, 188 en 445). Soms zijn de patiënten gedurende hun gehele jeugd meer moe en minder actief dan andere kinderen. Neresheimer (368) wijst op de slepende gang en de lege gelaatsuitdrukking. De kinderen zijn soms vatbaarder voor een infectie (314E, 416, 505, 540 en 554). Een hypotensie werd slechts zelden waargenomen (153 en 193).

De *habitusafwijkingen* worden in het derde tot het vijfde levensjaar meestal uitgesproken genoeg om de aandacht te trekken en zijn gemiddeld op het tiende jaar het meest opvallend (149, 222, en Mariotti 1950). Soms zijn de kinderen dik bij de geboorte, doch meestal zijn de dolichosténomélie en de arachnodactylie achteraf gezien wel van de geboorte af aanwezig, doch te weinig opvallend en te weinig verontrustend geweest om de ouders te alarmeren, behalve in die

families waar het syndroom meer voorkomt. Weijers (551) zegt, dat de skeletafwijkingen bij de meerderheid der patiënten bij de geboorte reeds aanwezig zijn, en dat hun intensiteit afneemt als de groei ophoudt.

Vrijwel alle patiënten zijn van jongsaf duidelijk langer dan normaal geweest, en in de anamnese treedt dit het best naar voren doordat zij zich weten te herinneren dat zij de langste van hun klas waren.

Op school, waar een vergelijking met andere kinderen goed mogelijk wordt en ook getrokken wordt door de meer objectieve onderwijzer, zijn de omstandigheden gunstig voor een ontdekking van de lichamelijke afwijkingen of van een geestelijke achterstand.

De verkrommingen van de wervelkolom treden vaak pas rond het tiende jaar op. Zij neigen vaak flink toe te nemen in de perioden van sterke groei.

De versterkte groei begint vaak in het vierde tot het vijfde levensjaar (308 en 531), maar kan ophouden vóórdat een abnormale lengte is opgetreden (van Buchem 69). De botleeftijd is dikwijls een paar jaar op de leeftijd vooruit (314C), en de epifysairlijnen worden soms eerder gesloten dan normaal (van Buchem 69). McKusick (364F) vond geen afwijkingen in botleeftijd of sluitingstijd der epifysairlijnen.

De habitusafwijkingen zijn meestal het meest uitgesproken in de groeiperiode, dus tot het achttiende jaar. Nadien vermindert vaak de opvallende beweeglijkheid der gewrichten (294). De patiënten blijven dikwijls uitgesproken lang en tenger, doch kunnen soms dikker worden bij een rustiger levenswijze. Ook de spierhypotonie kan met het ouder worden afnemen, mogelijk dank zij de lichamelijke arbeid, en ook de klachten, veroorzaakt door de habitusafwijkingen (451 en Clément 1939), kunnen verminderen.

De *slechte visus* wordt meestal pas ontdekt op de leeftijd van drie tot zes jaar, als het kind naar school gaat, en bovendien is er ook tijdens de eerste levensjaren vaak nog geen lensdislocatie te vinden (54). Toch spreken vele auteurs van „een congenitale lensluxatie of ectopia lentis”. De oogafwijkingen worden meestal ontdekt doordat de patiënten bij het spelen of het leren slechter zien dan anderen. Zij wekken vaak in de eerste schooljaren en ook daarvóór, zij het in mindere mate, de indruk geestelijk achter te zijn gebleven, totdat men de slechte visus ontdekt en, als dan de geëigende maatregelen zijn genomen, blijkt de intelligentie meestal normaal te zijn.

De visus is meestal ernstig gestoord, waarvoor vaak een sterk astigmatisme verantwoordelijk is. Door de beweeglijkheid der lenzen treedt bovendien nogal eens een verandering in refractie op, welke een frequente herziening van de correctie nodig maakt, waarvan de uiteindelijke resultaten echter als regel niet erg fraai zijn (283).

De visus kan verbeteren als het kind ouder wordt (308).

Lloyd maakt een scherp onderscheid tussen de kinderen met een congenitale lensdislocatie met, voor wat de visus betreft, een goede prognose, en de kinderen met een pas later optredende lensdislocatie, welke meestal gepaard gaat met uitgebreide veranderingen aan de ogen, en een slechte prognose voor hun visus.

Kinderen met een uitgesproken slechte visus hebben meestal een progressieve verplaatsing van de lens met een atrofie tot ver naar voren in het tapetum (pigmentlaag van de retina), met grote pigmentklompen hier en daar erin verspreid, en verder een sclerose der chorioideavaten, troebelingen in het glasvocht en pigmentneerslagen op strengen hierin en op de zonulavezels (Lloyd 308). Soms is er ook reeds een sterke irregulariteit van de lenskromming, of is er alleen ablatio, een iridocyclitis of een glaucoom geweest (54). Soms echter is er een gestoorde visus zonder dat hiervoor een duidelijke oorzaak te vinden is.

In de literatuur wordt steeds weer aangenomen, dat de lensdislocatie de oorzaak is van het slechte zien, maar hiervoor kunnen dus zeker ook andere redenen aanwezig zijn, zodat een zorgvuldig onderzoek dan ook steeds noodzakelijk is.

Bij een goede visus is de dislocatie van de lens meestal slechts gering en weinig progressief (531). In het algemeen verergeren de oogafwijkingen bij het ouder worden, althans zeker tot omtrent het dertigste jaar (129 en 339). Een volledige dislocatie treedt meestal pas op na het twintigste jaar. Het optreden van complicaties is dan frequent. De meest vóórkomende zijn de spontane ablatio en het glaucoom bij een luxatie van de lenzen naar de voorste oogkamer. De myopie verandert bij een volledige luxatie in een hypermetropie.

Het typische voor de *cardiovasculaire afwijkingen* is, dat zij op zeer jonge tot jonge leeftijd evident worden en dat er dan vaak een snelle progressie is en dat zij vaak leiden tot een mors subita. De jongste beschreven patiënt met aorta-dilatatie, aorta-insufficiëntie en linkshypertrofie stierf op de leeftijd van tien maanden (502).

Meestal is een aorta-insufficiëntie, ontstaan door een verwijding van de aortaring en het intrapericardiale deel van de aorta, de eerste afwijking, en zij kan jaren lang zonder klachten blijven bestaan, dus latent blijven, evenals de dilatatie van de aorta ascendens. Na enige tijd ontstaat een linksdecompensatie, met of zonder angina pectoris, alsook een snel progressieve verwijding van de aorta.

Als dit stadium bereikt is, volgt meestal de dood binnen twee jaar (60, 255, en 268). Een aantal patiënten overleeft korte tijd een aneurysma dissecans, doch slechts bij 26 procent duurt dit langer dan twee weken en maar zelden langer dan twee jaar (230). Een zwangerschap en een trauma blijken aggraverende momenten, die vaak aanleiding geven tot het optreden van een aneurysma dissecans (62). Lues en reuma hebben een slechte invloed op de prognose.

Zowel het optreden van cardiale klachten, als het overlijden aan cardiovas-

culaire afwijkingen, vindt men meer bij mannen dan bij vrouwen, waarschijnlijk omdat de mannen zwaarder werk verrichten, en dus hun minderwaardig cardiovasculair systeem meer belast wordt.

Een pas optreden der cardiovasculaire afwijkingen na het veertigste jaar kan voorkomen, doch is zeldzaam (321). De oudste patiënten van McKusick (364F) waarbij een dissectie in de aorta optrad waren 50 en 56 jaar.

PROGNOSE

Wanneer de cardiovasculaire afwijkingen en een sterke kyfosciose ontbreken, is de prognose quod vitam niet anders dan die van normale personen.

De gemiddelde levensduur der patiënten schijnt laag, vooral bij mannen, (Bowers (55) vond bij 33 patiënten als gemiddelde levensduur voor mannen 43 jaar en voor vrouwen 49 jaar), doordat:

1. als er een cardiovasculaire afwijking is, deze meestal snel tot de dood voert, en
2. op latere leeftijd de diagnose veel moeilijker wordt door het minder evident zijn der habitusafwijkingen en het ontbreken van cardiovasculaire afwijkingen.

De formes frustes hebben een betere prognose dan de klassieke gevallen (516), en de solitaire (niet hereditaire) meestal een slechtere dan de hereditaire (462).

Hoofdstuk XVI

DIAGNOSE

Men kan dus bij het syndroom van Marfan als belangrijkste symptoomgroepen zien:

1. De habitusafwijkingen, met als meest significante de dolichosténomélie, de arachnodactylie, het hoge, smalle gehemelte, de sternumafwijkingen, de werwelkolomverkrummingen, de overbeweeglijke gewrichten, de contracturen, de oorafwijkingen, de vermindering van het subcutane vet en de hypotonie van het spierweefsel.

2. De oogafwijkingen, met als meest significante de lensdislocatie.

3. De cardiovasculaire afwijkingen, met als meest significante de aorta-insufficiëntie, een aneurysma van één of meer sinus Valsalvae en een aneurysma fusiforme of dissecans van de aorta.

4. De irregulair dominante erfelijkheid.

Lynas (304) nu rekent tot het syndroom:

A. Patiënten met de typische habitus-, cardiovasculaire- en oogafwijkingen.

B. Patiënten bij wie twee van deze drie hoofdsymptoomgroepen aanwezig zijn.

C. Patiënten bij wie één van deze hoofdsymptoomgroepen aanwezig is, doch die een familielid hebben dat aan één van de eerste twee criteria voldoet, en wel een zuster of broeder, een ouder of kind, een neef of nicht of een kleinkind.

Mogelijk zijn deze criteria erg scherp en worden hierdoor een aantal lichte solitaire gevallen ten onrechte uitgesloten, doch zij bieden in ieder geval een goede richtlijn, zolang men nog geen ander zeker diagnostisch hulpmiddel heeft, als bijvoorbeeld een biochemische afwijking, die min of meer typisch is voor de aandoening. Gezien de min of meer relatieve aard van een aantal der afwijkingen in deze symptoomgroepen, is het soms moeilijk om volgens scherpe criteria te beoordelen of zo'n groep bij de individuele patiënt al of niet aanwezig is.

Wij zullen nu per symptoomgroep nog enige richtlijnen geven:

1. *De habitusafwijkingen*: de metacarpaalindex, de falangeaalindex, de ratio „upper segment”/„lower segment”, een vergelijking met de lichaamsbouw en, ons inziens, ook een vergelijking met uitwendige metingen aan de extremiteiten van andere familieleden, waarop wij in het hoofdstuk „Eigen klinisch onderzoek” nog terugkomen, kunnen aan de diagnose veel steun geven. Lambie (313) acht de lange dunne vin-

gers obligaet. McKusick (316) meent dat de arachnodactylie niet zo frequent voorkomt bij en niet typisch is voor het syndroom van Marfan, en hij beschouwt haar als een onspecifiek symptoom, dat ook bij vele mensen die niet lijden aan het syndroom aanwezig kan zijn. Steinberg (490F) vond bij zijn tien Marfan-patiënten steeds, dat de top van de duim lateraal uit de, over de duim gesloten, vuist stak. Hij vond dit bij enige honderden andere patiënten slechts drie maal, en bij twee van deze drie viel op de roentgenfoto de benige top van de duim dan nog binnen de vuist. Hij acht dit dan ook een eenvoudige en betrouwbare „screening test”.

2. *De oogafwijkingen.* Men moet trachten de pupil zo goed mogelijk te verwijden, anders mist men zeker een aantal subluxaties. Indirecte tekenen, die een sterke verdenking van het bestaan van een lensdislocatie moeten oproepen, zijn de iridodonesis en een ongelijke diepte van beide voorkamers (314C). Ook moet men de suspecte gevallen blijven vervolgen, omdat het nogal eens gebeurt dat de lensdislocatie later ontstaat. Weill (535) zegt, dat men aan het syndroom van Marfan moet denken bij een sterke myopie met sterk astigmatisme. Lloyd (308) en McKusick geven aan, dat men iedere hereditaire en/of congenitale lensdislocatie als een syndroom van Marfan moet beschouwen tot het tegendeel blijkt, en dat dus bij alle patiënten met een congenitale en/of hereditaire lensdislocatie uitgebreid moet worden gezocht naar het bestaan der andere symptoomgroepen. McKusick (316) gelooft, dat bij een maximale pupilverwijding en een spleetlamponderzoek bijna bij 100 procent der patiënten met een syndroom van Marfan een lensdislocatie gevonden zou worden, en hij kent geen patiënt met een uitgesproken syndroom van Marfan en een aneurysma (dissecans) van de aorta zonder een lensdislocatie (wij kennen er wél).

3. *De cardiovasculaire afwijkingen.* Een nauwkeurig onderzoek is hier steeds strikt aangewezen, temeer omdat de skeletafwijkingen aan de thorax het oordeel over de betekenis van de frequent gevonden souffles, over het electrocardiogram en over de hartgrootte, sterk kunnen bemoeilijken. In een aantal gevallen zal men hierbij niet ontkomen aan het verrichten van een hartcatheterisatie, een angiocardiografie of een retrograde aortografie.

Scherp moet vooral gelet worden op het bestaan van een aorta-insufficiëntie, die dus vaak al aanwezig is vóór het aneurysma zich ontwikkelt. In de toekomst kan dit nog belangrijker worden, omdat, wanneer men de beschikking zal hebben over betere operatiemogelijkheden, een vroege diagnostiek levensreddend kan zijn.

Men moet bij iedere systolische soufflé nauwkeurig nagaan of deze verandert bij houdingsveranderingen en vooral of hij na Valsalva vermindert of niet, wat ons een goede aanwijzing geeft over het al of niet organisch zijn van de soufflé.

Een diastolische soufflé mag niet verklaard worden door de gevolgen van skelet-afwijkingen aan de thorax.

Ieder aneurysma dissecans van de aorta onder de 40 jaar moet ons sterk doen denken aan het bestaan van het syndroom van Marfan (516).

4. *De heredititeit.* Een zo nauwkeurig mogelijke familie-anamnese, aangevuld met het oordeel van de huisarts, kan voldoende zijn, doch als men zich hiertoe beperkt, zullen zeker verschillende formes frustes, en zelfs klassieke gevallen, aan de aandacht ontsnappen.

Een intelligent familielid kan, bij het bestaan van de klassieke habitus, de patiënten in zijn familie zó aanwijzen, doch men mag hier niet op rekenen. De familie-anamnese verschaft vaak zowel vals-positieve als vals-negatieve gegevens.

LABORATORIUMONDERZOEK

Bloedbeeld. Dit is in verreweg de meeste gevallen volkomen normaal.

Een anaemie werd beschreven door Khnyunina (268), Olcott (bacteriële endocarditis, 383), Burch (75), Achard 1902, Tung (506: 2x), Wilson (547: 2x), Booth (bij congenitale nierlaesie, 53: 2x), Sinclair (bij orthopaedische afwijkingen, 462: 2x), O'Dorrance (125) en van Buchem (68: 3x).

Weve (541) zegt, dat het bloedbeeld bij de kinderen met het syndroom van Marfan vaak verschoven is naar de volwassen vorm, dus dat deze kinderen de relatieve toename van lymfocyten en staafkernen ten opzichte van de volwassenen missen.

Een thrombopenie met hyperplenisme werd beschreven door Tung (506).

Urine. Deze blijkt eveneens vrijwel steeds volledig normaal.

Bloedchemie. Ureum, leverfuncties, elektroforese, serumijzer, urinezuur en reststikstof vertonen geen afwijkingen.

Ook de liquor cerebrospinalis bleek normaal, evenals de ureaclearance, de verdunnings- en de concentratieproef, de catecholaminen, de Wasserman reactie, de dextrosebelastingcurve, de waterstofwisseling en het intraveneus pyelogram (516).

Bij de bespreking van de endocrinologische theorie werd reeds vermeld, dat ook in deze sector geen constante afwijking werd gevonden.

Samenvattend vonden wij dus geen laboratoriumafwijkingen die ons steun kunnen geven bij de diagnose.

Op de waarde van de bepalingen van het serumgehalte aan hydroxyproline en mucoproteïden, en van de 24-uurs uitscheiding in de urine van hydroxyproline komen wij in het hoofdstuk „Eigen chemisch onderzoek” nog terug.

Hoofdstuk XVII

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

McKusick zegt, dat verschillende onderdelen van het syndroom van Marfan apart of als een deel van andere erfelijke syndromen op kunnen treden, b.v. het pecten excavatus, de skoliose, de myopie, de herniae en de arachnodactylie.

Last (292) geeft de volgende differentiaaldiagnose:

1. De eunuchoidie reuzengroei: een onderontwikkeling van in- en uitwendige geslachtsorganen en een verlate sluiting der epifysairlijnen.

2. De acromegalie: hiermee bestaat slechts een oppervlakkige gelijkenis. Bij het syndroom van Marfan treedt geen groei van handen en voeten in de breedte op.

3. De habitus asthenicus van Stiller: de lichaamsbouw is hierbij geproportioneerd en er bestaat geen arachnodactylie. Tevens de andere door Weijers (pag. 139 e.v.) genoemde afwijkingen.

4. De status dysraficus: hierbij bestaat ook een verlenging van armen en benen, doch niet van handen en vingers en ook geen lensluxatie, maar de erbij gevonden sensibiliteitstoornissen, het verschil in grootte der mammae en de unilaterale oogafwijkingen komen niet voor bij het syndroom van Marfan.

5. Het syndroom van Weill-Marchesani: deze patiënten hebben, ook wel een lensdislocatie, doch een kleine, gedrongen gestalte met korte vingers en tenen, en een verminderde beweeglijkheid der gewrichten.

6. De ectopia lentis et pupillae: deze aandoening is recessief erfelijk en gaat niet gepaard met algemeen lichamelijke afwijkingen.

7. De ectopia lentis simplex: deze aandoening is dominant erfelijk en beperkt zich tot de ogen.

8. De traumatische lensdislocatie: deze is meestal éézijdig.

Verder moet men bij kinderen differentiëren van de Morbus Oppenheimer of Wernig-Hoffman (317) en van de embryopathiën ten gevolge van rhesusantagonisme, rubeola of roentgenstralen; bij de laatste groep komen allerlei aangeboren afwijkingen, cardiovasculaire afwijkingen en doofheid voor, doch geen lensdislocatie, en zij zijn bovendien niet dominant erfelijk.

Volgens van Buchem (68) moet men ook differentiëren van de hyperthyreoidie, en volgens Marfan van de normale praepubertale habitus.

McKusick (317) wijst nog op de gelijkenis met de sikkcelziekte, een vertraagde puberteit, de gelijkvormige lichaamsbouw bij sommige negerrassen, het

pseudoxanthoma elasticum, waarbij ook cardiovasculaire afwijkingen voorkomen en, evenals Lavoie (293), op het syndroom van Ehler-Danlos met dezelfde oogafwijkingen en met ook cardiovasculaire afwijkingen. Hij attendeert ook nog op het feit, dat patiënten met een atriumseptumdefect vaak een asthene lichaamsbouw bezitten.

De aorta-insufficiëntie bij het syndroom van Marfan moet men volgens McKusick (317) en Griffin (209) onderscheiden van die bij

- A. het acuut reuma,
- B. de lues,
- C. de atherosclerosis met verwijding van de aorta en grote polsdruk,
- D. de endocarditis,
- E. een trauma,
- F. een idiopathische verwijding van de aortaring,
- G. een aneurysma van één of meer sinus Valsalvae,
- H. een aneurysma dissecans op andere basis,
- I. congenitale afwijkingen aan de aortakleppen en een hoogzittend ventrikelseptumdefect.

McKusick (364F) wijst er ten slotte nog op, dat bij een aorta-insufficiëntie bij het syndroom van Marfan het prominieren van de arteria pulmonalis en het linker atrium, het verlengde PR interval en een „Austin Flint murmur” de gedachten kunnen leiden naar de incorrecte diagnose van een reumatisch hartgebrek met een gecombineerd aorta- en mitraal vitium.

Volgens C. Mote 1942, berust een sacculair aneurysma van de aorta zonder dissectie in 35–75 procent der gevallen op een lues, en komt een aneurysma dissecans frequent voor bij de atherosclerosis en bij het syndroom van Marfan, doch zelden bij lues.

Bean (33) wijst erop, dat men een aneurysma dissecans ook moet onderscheiden van een ruptuur van een aortaklep.

Een lensluxatie moet men nog onderscheiden van een cataracta tremulans, een exsudaatmassa en een hydrophthalmus.

Sinclair (462) vermeldt, dat bij zijn twintig patiënten met spier- en botpijnen bij het syndroom van Marfan slechts in één geval de diagnose syndroom van Marfan gesteld was. De gestelde diagnoses waren: acuut reuma, chronisch reuma, fibrositis, tuberculose, morbus Bechterew en een congenitale heupluxatie.

Hoofdstuk XVIII

THERAPIE DER HABITUSAFWIJKINGEN

Sinclair (462) meent, dat verscheidene habitusafwijkingen, o.a. de slapte der banden, ontstaan door een zwakte van het collageen, waardoor het bewegingsapparaat van de patiënt minder opgewassen is tegen de normale belasting, zodat men deze belasting moet trachten te verlagen. Vele skeletafwijkingen kunnen volgens Sinclair worden vermeden of verbeterd met fysische therapie of veranderingen van werk en omgeving.

Versé (516) zegt dat, zo nodig reeds bij een zuigeling, een behandeling van de contracturen aangewezen is, en pleit ook voor maatregelen tegen de thorax-, wervel- en voetdeformaties en sublaxaties, en hij beveelt zonnebaden, spieroefeningen, gymnastiek, mechanotherapie en zo nodig een operatie van de trechterborst aan.

Hij waarschuwt tegen een overbelasting van de wervelkolom en een ondervoeding van de patiënt, daar beide al in een paar maanden tot een verkromming van de wervelkolom zouden kunnen leiden. Verder beveelt hij een gedoseerde rust en lichte heilgymnastiek aan. Als de conservatieve therapie niet helpt, moet men volgens hem, liefst op jonge leeftijd, bijvoorbeeld op het tiende jaar, opereren en wel door het maken van een spondylodese.

Evenberg (145) zegt, dat het syndroom vaak te laat herkend wordt, hetgeen jammer is, daar tijdig genomen orthopaedische maatregelen verscheidene habitusafwijkingen, o.a. zware kyfoskopiose, zouden kunnen voorkómen.

Bossers (791) pleit voor het gebruik van beugelapparatuur bij de zeer instabiele knieën, en van een „Millwaukee frame” voor redressie van de skoliose, en hij raadt bij de extreme knikplatvoet een operatieve stabilisering van het onderste spronggewricht volgens Grice aan.

Marfan (333) ziet weinig heil in de pogingen om de groei te stoppen met een roentgenbestraling van de botten of het kraakbeen, of met middelen die de hypofyse en de schildklier remmen. Hij stelt een bestraling der epifysen voor, die echter nooit is uitgevoerd. Hij legt verder de nadruk op spieroefeningen en orthopaedische maatregelen als het dragen van steunzolen, of van een corset, en een operatie der hamertenen.

Hamwi (218) diende testosteron of durabolin toe en vond, evenals Moehlig (350), een verhoogde retentie van stikstof en fosfor.

Mamou (1951) verkreeg een verhoging van het lichaamsgewicht en een ver-

betering van de asthenie, van het sexuele infantilisme en van de psychische gesteldheid, door toediening van testosteron door middel van implantatie (zie de theorie van Mouren (363) pag. 135 onder hypogenitalisme in het hoofdstuk Aetiologie).

Enige malen werd ook, met schijnbaar succes, door toediening van oestrogenen getracht de groei te remmen (Schwartz (Utrecht) en van Buchem), doch deze pogingen zijn te gering in aantal om er een definitief oordeel over te kunnen geven.

Charamis (91), Jéquier (252) en Tornyos kregen geen resultaten met de toediening van hormonen, en Charamis (91) zag ook geen effect van een toediening van calcium.

Samenvattend geloven wij te mogen stellen, dat op orthopaedisch terrein bij vroegtijdig begonnen behandeling veel te bereiken zal zijn, en vaak met eenvoudige maatregelen. Uiteraard dient men ook te zorgen voor een zo gezond mogelijke levenswijze van de patiënt. De toediening van hormonen lijkt doorgaans bij deze patiënten niet geïndiceerd.

Versé (516) wijst nog met nadruk op het belang van de psychotherapie. De patiënten hebben vaak een minderwaardigheidscomplex. Het is van groot belang hen tijdig te plaatsen op een school voor slechtzienden of slechthorenden.

Black (46) pleit ervoor patiënten te waarschuwen voor het aangaan van een huwelijk en het krijgen van kinderen.

De therapie der oog- en cardiovasculaire afwijkingen bespraken wij reeds in desbetreffende hoofdstukken.

Hoofdstuk XIX

DE BINDWEEFSELSTOFWISSELING

In het hoofdstuk Aetiologie hebben wij reeds besproken, dat de afwijkingen bij het syndroom van Marfan hoofdzakelijk gevonden worden in weefsels ontleend aan het mesoderm. Men zoekt dus steeds meer de verklaring voor deze afwijkingen in stoornissen in de stofwisseling van het mesoderm of één van zijn derivaten.

Zoals reeds vermeld, werden door verscheidene onderzoekers bij het syndroom van Marfan afwijkingen gevonden in het hydroxyproline- (HOPR) gehalte der 24-uurs urine, het mucoproteïden- (MP) gehalte van het serum, of in de uitscheiding van zure mucopolysacchariden (MPS) in de 24-uurs urine, en wel steeds bij een klein aantal patiënten.

Deze bevindingen brachten ons er toe om te gaan onderzoeken of er inderdaad bij een voldoende groot aantal patiënten met dit syndroom statistisch significante afwijkingen te vinden zijn in de 24-uurs uitscheiding van de hydroxyproline met de urine of in het mucoproteïdengehalte van het serum.

Wij vonden inderdaad een significante verhoging van de hydroxyprolineuitscheiding, doch geen eensluitende veranderingen in het mucoproteïdengehalte van het serum.

Vóórdát wij echter de resultaten van ons onderzoek kunnen mededelen en interpreteren, menen wij eerst in dit hoofdstuk, de huidige visie over enige aspecten van de bindweefselstofwisseling te moeten weergeven.

Wij zullen hiertoe primair enige algemene gegevens over de bindweefselstofwisseling bespreken, daarna de inlichtingen die de hormonale inwerking op de bindweefselstofwisseling, het lathyrisme, de scheurbuik en de koperdeficiëntie ons verschaffen, vervolgens nader ingaan op de eigenlijke stofwisseling van het hydroxyproline (HOPR), en ten slotte nagaan welke biochemische afwijkingen er gevonden zijn bij het syndroom van Marfan. De voornaamste vragen die wij ons bij dit alles menen te moeten stellen, gezien de beschreven biochemische afwijkingen bij het syndroom van Marfan, zijn:

1. Welke rol spelen genoemde stoffen in de bindweefselstofwisseling en wat zijn de hormonale invloeden op deze stofwisseling?
2. Waar ligt de stoornis bij de ziektebeelden die op het syndroom van Marfan lijken, of bij andere bindweefselstofwisselingsstoornissen?

3. Waar komen de mucoproteïden in het serum vandaan, en welke factoren beïnvloeden de serumspiegel hiervan?

4. Waar komen de mucopolysacchariden en het hydroxyproline in de urine vandaan, en wat is van invloed op de grootte van hun uitscheiding met de urine?

BINDWEEFSELSTOFWISSELING IN HET ALGEMEEN

Het bindweefsel bestaat uit een systeem van cellen en vezels, ingebed in een half vloeibare gelatineuze tussenstof, de zogenaamde grondsubstantie.

Cellen

Het bindweefsel is, in vergelijking met de parenchymateuze organen, celarm, maar een aanzienlijk deel ervan bestaat toch nog steeds uit cellen.

De voor onze beschouwing meest belangrijke cellen zijn de fibroblasten en de mestcellen.

De eerste zijn het talrijkst, en zij alleen vormen de collagene, reticuline en elastische vezels. Waarschijnlijk dragen zij tevens bij tot de vorming van de grondsubstantie (490a).

De mestcellen bevatten granulae die zich metachromatisch kleuren met toluidineblauw. Deze cellen bevatten de chondroitinesulfaten (CHS) A, B en C, het keratosulfaat en mucoproteïden, en zij zijn mogelijk ook de vormings- en stapelplaats van heparine, hyaluronzuur en histamine. Volgens Asboe-Hansen (14) zouden alleen hierin de zure mucopolysacchariden gevormd worden.

Buiten de *cellen* liggen de *vezels* in de grondsubstantie. Deze fibreuze elementen zijn onder de microscoop herkenbaar als collagene, reticuline en elastische vezels, op grond van hun uiterlijk en kleurbaarheid.

Grondsubstantie

Behalve uit cellen en vezels, bestaat het bindweefsel voor het grootste deel uit water, en het gehalte hiervan vormt meestal meer dan 70 procent van het gewicht. Het water is waarschijnlijk voor het grootste deel gebonden aan mucoproteïde-mucopolysaccharide complexen, doch hoe het precies gebonden is is nog onzeker.

Naast water, mucoproteïden en mucopolysacchariden, bevat de grondsubstantie o.a. ionen, kleine organische moleculen als glucose, celmetaboliëten en plasma-eiwitten.

Het is in de loop der jaren wel vast komen staan dat al deze stoffen, niet

eenvoudigweg door het bindweefsel diffunderen, doch dat ze hierin actief aan de stofwisseling deelnemen en tevens regelmatig uitgewisseld worden tussen het bindweefsel en het plasma.

Welke precies de functie van de grondsubstantie is, is nog niet zeker. Schult (74) dacht dat ze materiaal leverde voor de opbouw van de elastica. Scolowju (74) meent dat zij een transportmedium vormt in het avasculaire deel van het bindweefsel, en Oros (74) beschouwt ze als een wrijfbuffer voor de vezels.

De eiwitten van het bindweefsel

Wij kunnen deze als volgt indelen:

1. De fibreuze eiwitten collageen, reticuline en elastine.
2. De niet-fibreuze plasmaproteïnen, waarvan 50 procent zich buiten de bloedbaan bevindt.
3. De mucoproteïden, welke bestaan uit mucopolysacchariden en eiwit. De hoeveelheid mucoproteïden is slechts drie tot vijf procent van die van de fibreuze eiwitten.

De fibreuze eiwitten

Wij zullen onze beschouwing beperken tot het collageen en het elastisch bindweefsel, en het reticuline, dat alleen maar een bepaald soort collageen is, verder buiten beschouwing laten.

Het collageen

Het collageen vormt 50 procent van de lichaamseiwitten (517). Het heeft zijn eigen typische aminozuursamenstelling, waarin een laag gehalte aan tyrosine en zwavel bevattende aminozuren, en een hoog gehalte aan glycine, proline en hydroxyproline opvalt. Dit laatste komt alleen in collageen in grote hoeveelheden voor (468). In zoogdiercollageen vormt het twaalf en een half procent van het droog gewicht. Van de hoeveelheid hydroxyproline zou de stabiliteit van het collageen afhangen (314F).

Verder worden de collageenvezels gekarakteriseerd door een dwarsstreping die regelmatig terugkomt op afstanden van 640 Ångströmeenheden.

De polypeptidketens van collageen worden gestabiliseerd door zijverbindingen met naburige ketens. Deze zijverbindingen worden o.a. gevormd door een waterstofbrug tussen de NH-groep van de éne keten en de zuurstof- of carbonylgroep van een andere keten (428). Ook ester- en zoutbindingen zouden in aan-

merking komen (517). Als men een collageenvezel verwarmt, breken de waterstofbruggen, de vezel contraheert zich tot 30 procent van zijn oorspronkelijke lengte, en er gaan hydroxyprolinehoudende complexen in oplossing.

Verschillende vormen

Slack (468) kon bij het onderzoek van collageen met behulp van radio-actief glycine C^{14} , drie fracties onderscheiden.

Fractie I: oplosbaar in neutraal zout. Dit is procentueel altijd een kleine fractie, die waarschijnlijk bestaat uit voorlopers van collageen, en men kan ze steeds isoleren op plaatsen waar actieve weefselgroei bestaat. Zij is metabool zeer actief en kan dus snel opgebouwd en afgebroken worden.

Fractie II: (Tropocollageen): oplosbaar in zure citraatbuffer. Dit is procentueel een veel grotere fractie dan de vorige. Zij heeft een lagere „turnover” dan fractie I.

De incorporatie van glycine in deze fractie is hoger dan bij fractie III, doch het isotoop verdwijnt er traag uit. Fractie II staat, voor wat metabole activiteit betreft, tussen de fracties I en III in.

Fractie III: het onoplosbaar collageen, dat overblijft na extractie van de eerste twee fracties. Het is metabool inert en vormt de grootste fractie, vooral in ouder collageen.

Olsen (486) vond, dat bij oudere dieren het gehele oplosbare deel slechts 2,20 procent van het totale collageen vormde, en bij jongere dieren 6,54 procent. Tevens bleek hem, dat bij beide diersoorten de, in neutrale media oplosbare, fractie bij ontsteking snel toenam tegelijk met de histologische regeneratie en dus bij regeneratie het eerst gesynthetiseerd wordt, terwijl de in citraat oplosbare fractie meer correspondeerde met de rijpere collageenvezels.

Ook anderen (364D) vonden bij jonge dieren meer gemakkelijk oplosbaar collageen. Deze jonge dieren hebben ook een hogere hydroxyproline uitscheiding met de urine. Bij oudere dieren zijn er meer waterstofbruggen tussen de ketens, en het hydroxyproline is hier steviger ingebouwd in het collageen.

Opbouw van het collageen

De actieve fibroblasten hebben in hun cytoplasma granulae die waarschijnlijk bestaan uit eiwit, mucopolysacchariden, alkalische fosfatase en cytochroom-oxydase. Recent is ontdekt, dat er zich in de fibroblasten een metabolisch zeer

actieve voorloper van collageen bevindt, die veel hydroxyproline bevat en waarschijnlijk in de mitochondrieën zit.

Op welke plaats dan ook, in ieder geval worden in de fibroblasten deeltjes gevormd die als voorlopers van de collageenvezels uitgescheiden worden naar de grondsubstantie. Hierin volgt eerst een lineaire rangschikking van deze deeltjes, en vervolgens leidt waarschijnlijk een associatie met mucoproteïden en/of mucopolysacchariden tot vorming van minder oplosbare macromoleculen van rijper collageen.

De vrijwel algemeen aanvaarde huidige opvatting is, dat er bij de vorming van collageen eerst voorlopers opgebouwd worden. Waarschijnlijk wordt eerst een primitieve voorloper gevormd rijk aan glycine en proline, doch nog geen of weinig hydroxyproline bevattend. Na incorporatie van deze primitieve voorloper in een peptide- of groter molecuul, wordt een deel van het proline eruit in de fibroblasten omgezet in hydroxyproline (fig. 26), waarbij deze primitieve

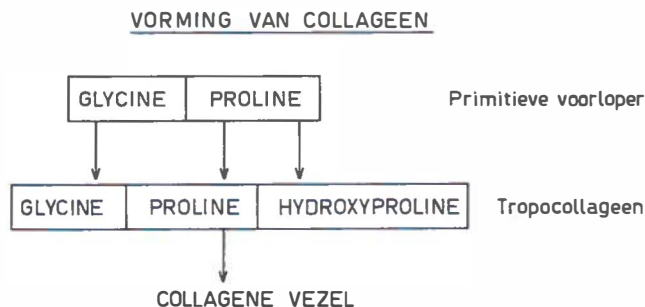


Fig. 26

voorloper overgaat in een meer directe voorloper, „het tropocollageen”, die dan door de fibroblasten uitgescheiden wordt naar de grondsubstantie om daar lineair gerangschikt te worden.

Argumenten voor deze gang van zaken zijn:

A. *De proeven van Gould (213)*: Dieren met een vitamine C gebrek missen het vermogen tot herstel van een weefsellaesie, doordat zij slecht in staat zijn om nieuw collageen te vormen; na toediening van vitamine C verdwijnt dit onvermogen. De oorzaak van deze stoornis zou kunnen zijn de beperkte mogelijkheid om een der voorlopers van collageen te vormen of om uit die voorlopers het collageen zelf te maken. Het tropocollageen werd door Highberger geïsoleerd uit de huid van jonge dieren, en werd in veel mindere mate dan normaal aangetroffen bij jonge dieren met een vitamine C deficiëntie.

Gould bestudeerde nu de gehalten aan hydroxyproline, proline en glycine in het granulatieweefsel van caviae met een vitamine C-deficiënt dieet vóór en na toediening van vitamine C op verschillende tijdstippen.

Het bleek dat er bij normale dieren tot de vijfde dag na verwijdering van een huidcirkel weinig vorming van hydroxyproline was. Tot dat tijdstip overweegt de cellulaire infiltratie en is er weinig vezelvorming. Tussen de zesde en de achtste dag treden normaliter een sterke verhoging van het hydroxyprolinegehalte van het granulatieweefsel en een flinke vezelvorming op, welk proces tot de twaalfde dag doorgaat.

Bij scheurbuik bleek in het granulatieweefsel de hoeveelheid glycine en proline relatief veel hoger dan normaal, doch de hoeveelheid hydroxyproline was veel te laag, en er trad geen of weinig vezelvorming op. Direct na toediening van vitamine C steeg het hydroxyprolinegehalte snel tot normale waarden en trad vezelvorming op. De relatieve overmaten aan glycine en proline namen twee maal zoveel af als het hydroxyprolinegehalte toenam, daar er twee maal zoveel glycine als hydroxyproline, en evenveel proline als hydroxyproline in het collageen zit, doch dit hydroxyproline uit proline gevormd wordt. Uiteraard bleef het absolute gehalte aan glycine gelijk en daalde dat van proline met de helft (fig. 26).

Vitamine C gebrek zou dus de overgang van de primitieve voorloper in tropocollageen, dus de overgang van hydroxyproline in proline, min of meer verstoren.

De opvatting dat proline, dat zich hiertoe al in de polypeptidevorm moet bevinden (314E), bij de collageensynthese deels omgezet wordt in hydroxyproline, en dat hierna tropocollageen overgaat in rijper collageen, wordt nog versterkt door de volgende experimenten:

a. *Fitton-Jackson* (200) ontdekten bij proeven met osteoblasten van een kippenembryo in de weefselkweek, dat, bij toevoeging van met C^{14} gemerkt proline hieraan, een incorporatie van het C^{14} gevonden werd in een polypeptide, en wel voor een groot deel in het hydroxyprolinedeel daarvan.

b. *Manner* (364E) vond bij intraveneuze toediening van met C^{14} gemerkt proline, bij dertien tot veertien dagen oude kippenembryo's, een deel van het C^{14} terug in hydroxyproline.

c. *Prockop* (417C en D) gaf een injectie van met C^{14} gemerkt proline aan jonge ratten, die vijftien uur of één of vier weken na de injectie gedood werden. De huid, en ook het karkas, werden nu onderzocht op oplosbaar en onoplosbaar collageen. Na vijftien uur was de specifieke activiteit in het hydroxyproline van de urine anderhalf maal groter dan die van het oplosbaar collageen, en drie maal groter dan die van het onoplosbaar collageen. Na één week was de specifieke activiteit van (HOPR) in het oplosbaar collageen van de huid 25 procent,

en in dat van het karkas 73–90 procent van die van het oplosbaar collageen, waaraan de specifieke activiteit van de urine ongeveer gelijk was. Na vier weken was de specifieke activiteit van het hydroxyproline van de urine drie tot vijf maal groter dan die van het oplosbaar, en kleiner dan die van het onoplosbaar collageen (zie tabel 15). *Daughaday* (133I) vond bij onderzoek van kraakbeenstukjes

Tabel 15 Specifieke activiteit in het hydroxyproline, na injectie van met C¹⁴ gemerkt proline

Tijd na injectie	Urine	Oplosbaar collageen van huid en karkas		Onoplosbaar collageen van huid en karkas
15 uur	A	2/3A	2/3A	1/3A
7 dagen	B	1/4B	3/4B	B
28 dagen	C	1/5–1/3C	1/5–1/3C	3/2C

van snel groeiende ratten, geïncubeerd in een medium met L-proline, gemerkt met C¹⁴, na 24 uur ook een specifieke activiteit, die afnam in de reeks vrij hydroxyproline – hydroxyproline van oplosbaar collageen – hydroxyproline van onoplosbaar collageen.

d. *Stetten* (484): Studies met stikstof isotopen hebben aangetoond, dat normale dieren arginine kunnen omzetten in ornithine, en dit weer in glutaminezuur en proline, en proline weer in hydroxyproline (fig. 27). Hij gaf nu aan

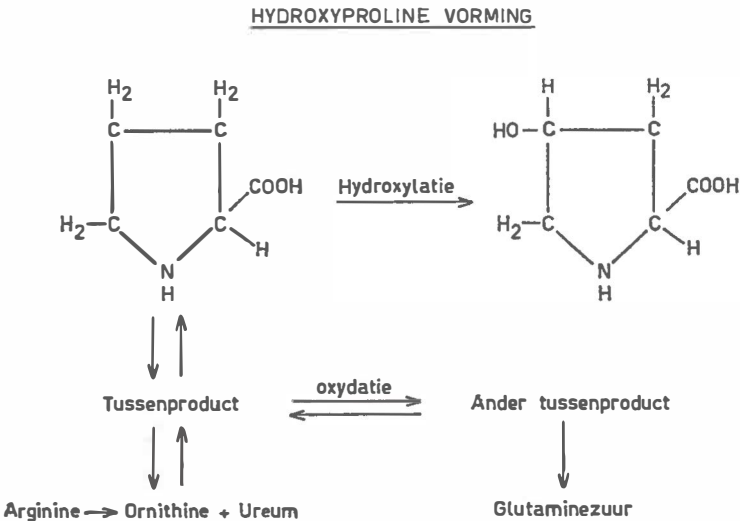


Fig. 27

drie volwassen ratten gedurende drie dagen 0,519 gram hydroxy-DL-proline, dat gemerkt was met N^{15} , bij het standaarddieet, gedurende welke tijd de urine en faeces verzameld werden. Nadien werden de dieren gedood en werd een aantal aminozuren geïsoleerd uit het totale lichaamseiwit.

De meerderheid van het N^{15} werd uitgescheiden, en wel voor een klein deel met de faeces, en voor een groot deel met de urine, en dit laatste vrijwel geheel in de vorm van ureum en ammoniak, welke beide ongeveer evenveel N^{15} bevatten. In totaal bevatte de urine echter nog meer N^{15} dan wordt uitgescheiden in ureum en ammoniak; dus wordt waarschijnlijk ook een deel van het N^{15} uitgescheiden in de vorm van hydroxyproline. 10 mg α -aminozuur N werd in die periode van drie dagen meer uitgescheiden dan normaal, hetgeen equivalent is aan 94 mg hydroxyproline.

Een aanzienlijk deel van het toegediende N^{15} was geïncorporeerd in de lichaamseiwitten, doch de verdeling ervan was in scherp contrast met die welke gevonden wordt bij het voeren van ratten met hetzelfde dieet, waaraan andere, met N^{15} gemerkte aminozuren als leucine, lysine, glycine of proline worden toegevoegd. Deze aminozuren vervangen namelijk binnen drie dagen zes tot dertig procent van de corresponderende aminozuren in de lichaamseiwitten.

Bij de dieren die werden gevoerd met hydroxyproline, gemerkt met N^{15} , bleek na drie dagen minder dan 0,1 procent van het lichaamshydroxyproline vervangen door het N^{15} hydroxyproline uit het dieet.

Er werd in het lichaam nog meer N^{15} in het glutaminezuur dan in het hydroxyproline gevonden. Het glutaminezuur, het asparaginezuur, het arginine en het tyrosine, die N^{15} bevatten, hadden dit mogelijk opgenomen uit ammoniak of andere afbraakprodukten van het dieet-hydroxyproline. Het uit de weefsels geïsoleerde proline bevatte nog minder N^{15} dan het hydroxyproline. Dit alles wijst erop, dat het merendeel van het hydroxyproline in de lichaamseiwitten afkomstig is van proline en niet van hydroxyproline uit het dieet.

e. Bij toevoeging van, met N^{15} gemerkt, proline aan het dieet van ratten bleek Stetten, dat na drie dagen ongeveer 25 procent van het hydroxyproline van het karkas N^{15} bevatte, dus gevormd was uit dit proline. Het hydroxyproline was nu zelfs het aminozuur van het karkas, dat het meeste N^{15} bevatte. Ook in glutaminezuur, arginine en ornithine werd het gevonden. Voor de rest werd drie procent van het N^{15} uitgescheiden met de faeces, en ongeveer 40 procent met de urine, en dit laatste vrijwel geheel in de vorm van ureum en ammoniak.

B. Goldhaber (200) vond, dat collageen in vitro in een weefselkweek neergeslagen kan worden als typische dwarsgestreepte fibrillen, alleen al door de temperatuur van het medium op te voeren tot boven de 37 °C. Hij meent, dat zulks ervoor zou pleiten, dat de cellen in vivo een collageenvoorloper produce-

ren en afscheiden naar de grondsubstantie in de vorm van deeltjes van sub-fibrillaire afmetingen, „het tropocollageen”, welke deeltjes vervolgens lineair gerangschikt worden.

C. *Fitton-Jackson* (200) ontdekten in hun reeds vermelde proeven (Aa) dat, ofschoon door deze osteoblasten in de eerste 24 uur aanzienlijke hoeveelheden eiwitgebonden hydroxyproline gevormd werden, er dan nog geen typische collageenvezels aangetoond konden worden, en dat, als deze even later wél verschenen, het hydroxyprolinegehalte van het weefsel niet toenam. Dus moet er een hydroxyprolinehoudend eiwit als voorloper van het collageen bestaan, dat direct omgezet kan worden in typische collageenvezels.

D. De bij het lathyrisme o.a. door *Smiley* (1049) gevonden blokkade van de overgang van de hydroxyprolinehoudende voorloper van het collageen (oplosbaar collageen) in rijpere collageene vezels (zie pag. 202).

Het elastisch bindweefsel

De elastische vezels hebben een grotere elasticiteit dan de collageene vezels, doch bij uitrekken breken zij tien maal vlugger, en zij missen volledig de periodiciteit in structuur van de collageene vezels.

Het elastine bestaat waarschijnlijk uit twee verschillende fibreuze eiwitten, die A en B genoemd worden (468). Beide bevatten weinig hydroxyproline en veel valine, glycine en alanine. Ze zijn waarschijnlijk opgebouwd uit dunne fibrillen van steeds dezelfde dikte, namelijk 25 m μ .

Een hypothese luidt, dat binnen in een vezel het A-proteïne zit en er omheen het B-proteïne verbonden met een zuur mucopolysaccharide, namelijk een chondroitinesulfaat (468). Volgens *Moore* (1959) speelt ook hyaluronzuur een rol bij de vorming der elastische vezels.

Over het metabolisme van elastine is nog weinig bekend. *Slack* toonde met injecties van radio-actief glycine, bij volwassen ratten aan, dat het elastine een zeer lage „turnover” heeft (468).

De niet-fibreuze eiwitten van het bindweefsel

Minstens de helft van de totale hoeveelheid plasmaproteïnen van het lichaam bevindt zich buiten de circulatie in het weefselvocht, maar waar zij precies ge-localiseerd moet worden is nog niet zeker (468).

In het bindweefsel bevinden zich variabele hoeveelheden ervan. Een groot deel van het uit het bindweefsel extraheerbaar eiwit is plasma-albumine. Over de plasmaglobulinen in de weefsels is nog minder bekend.

Deze plasmaproteïnen uit het bindweefsel hebben een innige relatie met het plasma, waarmee een grote uitwisseling bestaat, en een veel geringere met het bindweefsel zelf (191).

De mucoproteïden

Deze hebben een totaal andere aminozuursamenstelling als het collageen en bevatten onder andere geen hydroxyproline. Zij zijn opgebouwd uit een eiwit en zure mucopolysacchariden. Zij hebben, in tegenstelling tot de plasmaproteïnen, een sterke band met de bindweefselstofwisseling, en niet zozeer met het plasma (191).

Een van de grootste moeilijkheden bij het bestuderen van de literatuur over deze stoffen is de nomenclatuur. Men kent van deze eiwit-koolhydraatverbindingen in het serum verschillende indelingen, o.a. die van Meyer (346), Blix en Roseman (437). The Committee on Protein Nomenclature of the American Physiological Society en The American Society of Biochemists noemen eiwitten met één of meer koolhydraatcomponenten, met uitzondering van nucleïnezuur, „glycoproteïden”.

Dit zijn stoffen met de eigenschappen van een eiwit, die echter aanzienlijke hoeveelheden hexosamine bevatten.

De *mucoproteïden* (ook mucoproteïnen genoemd, doch wij prefereren de eerste naam omdat zij bestaan uit eiwitten in verbinding met andere stoffen, waaraan men normaliter de naam proteïden geeft) vallen onder de glycoproteïden op door hun extra hoog hexosaminegehalte en een minder sterke verbinding tussen de eiwit- en de koolhydraatcomponent dan die van de andere glycoproteïden. Deze mucoproteïden kunnen bovendien van de andere serumeiwitten gescheiden worden, doordat de serumeiwitten met perchloorzuur neerslaan, terwijl de mucoproteïden dan in oplossing blijven. Deze afscheidingsmogelijkheid wordt ook wel als grondslag voor hun definitie gebruikt, welke luidt „mucoproteïden vormen een serumeiwitfractie, die door fosforwolframaamzuur wordt neergeslagen uit het filtraat van het serum, dat onteiwit is met perchloorzuur of trichloorazijnzuur”. Men spreekt ook van „P.C.A. soluble fraction”.

Tallose andere namen, als „seromucoïd, bloedproteose, acid glycoprotein, orosomucoïd en fractie VI mucoproteïnen” slaan min of meer op dezelfde verbinding, doch zullen wij in het vervolg niet meer gebruiken.

Bij de normale mens vormen de mucoproteïden ongeveer één procent van het totaal aan serumeiwitten (487) en acht tot negen procent van het totaal aan eiwitgebonden koolhydraten (187). Het zijn labiele zure verbindingen, die dus gemakkelijk te isoleren zijn en licht onderhevig aan pathologische veranderingen.

Alle globulinefracties van het serum bevatten koolhydraten. Het albumine bevat ze niet. De gamma-en beta-globuline bevatten er respectievelijk één en vijf procent, dus weinig. In de alfa-globulinen zit 50 procent van het totaal aan eiwitgebonden koolhydraat van het serum. De mucoproteïden vormen normaliter 25 procent der alfa-I fractie, en hebben een elektroforetische mobiliteit als

die van alfa 1. Kleine hoeveelheden mucoproteïden zitten nog in de alfa-2, beta- en gamma-fractie (45).

Een duidelijke toeneming der serummucoproteïden gaat vaak, doch niet altijd, gepaard met een toeneming van andere delen der alfa-globulinefractie.

Onder pathologische omstandigheden kunnen de MP vijf procent van het totaal aan serumeiwitten vormen en twintig procent van het totaal aan eiwit-gebonden koolhydraten van het serum.

Deze goed isoleerbare fractie der MP is zeker niet homogeen, doch bestaat uit verschillende eiwit-koolhydraat verbindingen. Analyses van de MP werden onder andere verricht door Winzler 1947 en 1960, Mehl 1949, Gamp (187), Odin en Werner 1952 en Ferri en Biserte 1958.

Zij bevatten in ieder geval neuraminezuur, fucose, eiwit en zure MPS, en de koolhydraatcomponent ervan bevat hexosen, hexosamine en neuraminezuur (een aldol-condensatieprodukt van pyrodruivenzuur en glucosamine).

Elektroforetisch zijn de MP te scheiden in drie fracties, waarvan er één het orosomucoïd is. De mucoproteïden kleuren zich met P.A.S.

De juiste functie der mucoproteïden is nog niet bekend (208). Zij hebben een totaal andere samenstelling als collageen. Men vindt ze veel in kraakbeen, bot en huid. De integriteit van het kraakbeen zou afhangen van de binding mucoproteïden-collageen.

Waarschijnlijk spelen de MP een belangrijke rol in de grondsubstantie van het bindweefsel. De fysische status hiervan varieert van de waterige tot de gel of vastere vorm (kraakbeen, bot) door een wisseling van de polymerisatiegraad, welke onder andere bepaald wordt door de hoeveelheid MP en ook door de hoeveelheid en soort MPS erin. In het vaste kraakbeen bijvoorbeeld komen veel CHS voor, terwijl in bindweefselsoorten met een meer waterige consistentie meer hyaluronzuur gevonden wordt.

Polymerisatie is het zich verbinden van twee of meer gelijke moleculen tot een groter geheel, zonder dat hierbij iets verloren gaat.

Een hoge polymerisatiegraad van de grondsubstantie betekent, dat deze de gelvorm aanneemt, waarbij allerlei, in water oplosbare stoffen, er vrij vast in verankerd zitten.

Meestal wordt bij deze hoge polymerisatiegraad een grote activiteit van de fibroblasten en mestcellen gevonden met een vorming van veel MPS, MP en tropocollageen, een laag serumgehalte aan mucoproteïden, een lage uitscheiding van zure MPS en van hydroxyproline met de 24-uurs urine, terwijl het volumen van de grondsubstantie hoog is.

Bij een lage polymerisatiegraad vinden wij een meer waterige consistentie van de grondsubstantie en kunnen de, in water oplosbare stoffen, veel gemakkelijker uitgewisseld worden met de omgeving.

De basaalmembraan wordt in het algemeen beschouwd als een verdichting van de grondsubstantie met een heel hoge polymerisatiegraad.

Rondom ontstekingsprocessen, tumoren en getraumatiseerd weefsel zien wij een depolymerisatie van de grondsubstantie optreden, mogelijk doordat de fibroblasten onder deze omstandigheden meer depolymeriserende enzymen uitscheiden. Door deze depolymerisatie komen er veel, in water oplosbare, mucoproteïden vrij uit de grondsubstantie naar de bloedbaan (191, 208 en Romani 1956). Als reactie hierop gaat in de regeneratiefase het aantal fibroblasten toenemen, en ook de hoeveelheid MP-korrels in de fibroblasten; hierna neemt de grondsubstantie weer toe in volumen door een polymerisatie tot de golvorm, en ook de hoeveelheid MP erin neemt toe.

De grondsubstantie wordt waarschijnlijk dus steeds vernieuwd door depolymerisatie en opname der in water oplosbare MP in de bloedbaan enerzijds en vervanging door secretie vanuit de fibroblasten en mestcellen anderzijds.

Mogelijk is een verandering van de samenstelling en van de fysische eigenschappen van de grondsubstantie wel de basis van veel bindweefselziekten (428).

Bij pathologische toestanden blijkt het serummucoproteïdengehalte zich te gedragen als een „acute phase reactans”, wat bij stress verhoogd wordt. Deze verhoging wordt al vier tot acht uur na de stress duidelijk. Na een operatie worden de maximale serummucoproteïdenwaarden al na drie dagen bereikt (208).

Bij het geven van een overzicht van het serummucoproteïdengehalte bij verschillende toestanden, gaan wij uit van het schema van Greenspan (208), dat wij hebben uitgebreid met enige gegevens uit de literatuur:

Acuut en chronisch reuma, infect, ontsteking, neoplasma, leucaemie, operatie, trauma, shock, intoxicaties, spierziekten, roentgentherapie, bloeding, degeneratieve processen, hartinfarct, decompensatie, ACTH, groeihormoon, cortison en parathormon (490a) en afsluitingsicterus door ontsteking, tumor of bij metastatische leverziekte.

L. E., Boeck,	verhoogd mucoproteïdengehalte van het serum
Amyloïd en	normaal mucoproteïdengehalte van het serum
Pfeiffer	verlaagd mucoproteïdengehalte van het serum

Obstructie-icterus door een steen, hepatitis, portale cirrhose (in 60–70 procent), panhypopituitarisme, Addison (in 50–90 procent (490a), hyper- en hypothyreoidie, diabetes mellitus, hyperoestrogene toestanden, nefrotisch stadium van een glomerulonefritis en morbus Kahler.

Het orosmucoïd en het neuraminezuur zijn in het serum ook apart te bepalen, evenals het hexosamine (369).

Het neuraminezuur in het serum is verhoogd bij carcinoom, acuut infect,

exsudatieve longtuberculose, hartinfarct en chronische reuma, en zit voornamelijk in de alfa-1 fractie (186).

Mucopolysacchariden

Dit zijn hoog moleculaire polysacchariden, die hexosamine bevatten (Stary 490a). Men kan ze verdelen in de *neutrale* mucopolysacchariden, waarvan weinig meer dan hun bestaan en hun kleurbaarheid met P.A.S. bekend is, en de *zure* mucopolysacchariden, waarop wij hier nader zullen ingaan.

Zure mucopolysacchariden: Deze zijn te verdelen in twee groepen, naar gelang zij sulfaatverbindingen bevatten of niet:

Groep 1. De geen sulfaat bevattende: A. Hyaluronzuur

B. Chondroïtine

Groep 2. De sulfaat bevattende:

A. Heparitinesulfaat

B. Keratotsulfaat

C. Chondroïtinesulfaat A

D. Chondroïtinesulfaat B

E. Chondroïtinesulfaat C

De chondroïtinesulfaten A, B en C verschillen van elkaar in oplosbaarheid, optische rotatie, en in hun reactie bij enzymatische hydrolyse.

Wij geven nu in twee tabellen op in welke weefsels de verschillende zure mucopolysacchariden voorkomen, respectievelijk volgens Stary (490a) en volgens Roseman (467), en hierna in één tabel de samenstelling der zure mucopolysacchariden volgens Roseman (437).

Tabellen 16 en 17 Verdeling der verschillende zure mucopolysacchariden over de verschillende weefsels, volgens Roseman (links) en Stary (rechts)

HA	A	B	C	KS	Ch	Andere	Weefsel	HA	A	B	C	Ks
+	—	—	—	—	—	—	glasvocht oog					
+	—	—	—	—	—	—	synovia vocht	+	—	—	—	—
—	+	+	—	+	—	—	kraakbeen	—	+	—	+	—
—	+	—	—	—	—	—	volwassen bot	—	+	—	+	—
+	—	+	—	—	—	—	navelstreng					
+	—	+	—	—	—	—	fibroblasten					
+	—	—	+	—	—	—	varkenshuid	—	+	—	+	—
							ligamentum					
+	+	—	+	—	—	—	nuchae	+	+	+	—	—
+	—	+	+	—	—	—	pees	+	—	+	+	—
+	—	+	+	—	—	—	hartklep	—	+	—	+	+
—	+	—	—	+	+	—	cornea					
—	+	+	—	+	—	+	fibula	+	+	+	—	—
+	+	—	+	—	—	+	aorta	—	—	—	+	+

In deze tabellen betekent HA: hyaluronzuur; A, B en C zijn de chondroitinesulfaten; Ks is keratosulfaat; Ch is chondroïne, en onder „Andere” verstaan wij ongeïdentificeerde fracties.

Volgens K. Meijer (346) komt in de aorta chondroitinesulfaat C in ongeveer gelijke hoeveelheden voor als chondroitinesulfaat B, en wordt chondroitinesulfaat A alleen in hyalinekraakbeen gevonden. Hyaluronzuur zou volgens hem alleen in de cornea voorkomen, en heparitinesulfaat alleen in de aorta en de longen.

Berenson (55a) geeft aan dat, volgens nieuwere onderzoeken, CHS, A, B en C en heparitinesulfaat in de aorta voorkomen.

Tabel 18 Samenstelling van zure mucopolysacchariden

Mucopolysacchariden	Onderdelen waaruit ze bestaan
Hyaluronzuur	Ac GM, GA
Chondroïne	Ac Galm, GA
Chondroitinesulfaat A	Ac Galm, GA, sulfaat
Chondroitinesulfaat B	Ac Galm, L-iduronic sulfate
Chondroitinesulfaat C	Ac Galm, Gal, sulfaat
Keratosulfaat	Ac GM, Gal, sulfaat
Heparine	GM, GA, sulfaat
Heparitinesulfaat	GM, GA, acetaat, sulfaat

Hierbij betekenen: Ac GM : N-acetyl-D-glucosamine

Ac Galm: N-acetyl-D-galactosamine

GA : D-glucuronzuur

Gal : D-galactose

Over de synthese der mucopolysacchariden is, o.a. door isotopenstudies, al veel bekend, maar over hun metabolisme en de manier en mate van verwijdering ervan uit het lichaam nog niet.

De voorlopers zijn uridinedifosfaatglycosiden als galactosamine, glucosamine en glucuronzuur. De laatste twee ontstaan direct uit glucose (437).

Wat de sulfaathoudende zure mucopolysacchariden betreft, lijkt het wel waarschijnlijk, dat het sulfaat geïncorporeerd wordt in het suikermolecule, en niet in een tevoren reeds aanwezig polymeer als het chondroïne.

Dit is van belang, omdat hierdoor de incorporatie van met S^{35} gemerkt sulfaat een beeld geeft van de volledige synthese van deze mucopolysacchariden onder verschillende omstandigheden. Als men het met S^{35} gemerkt sulfaat geeft, kan men de „tracer” localiseren door meting der radio-activiteit, of door biochemische extractie ervan uit de weefsels. Men krijgt hierdoor gegevens over

de sulfaathoudende zure mucopolysacchariden (MPS), doch niet over één van deze afzonderlijk.

Het is nu wel bekend, dat de chondroitinesulfaten een halfwaardetijd hebben van zeven tot zestien dagen, variërend met de soort (261 en 133).

Het hyaluronzuur heeft een ruim drie maal snellere „turnover” met een halfwaardetijd van ongeveer twee tot vier dagen (261). Het zou aan de grondsubstantie een deel van zijn eigenschappen verlenen, nl. viscositeit, gelatineus karakter en waterbindend vermogen (732).

In sera en urines van normale personen komen de zure MPS wel voor, doch in kleine hoeveelheden. Bij pasgeborenen is het serumniveau ongeveer 70 procent van dat bij volwassenen, en vervolgens stijgt het geleidelijk tot 100 procent.

Bollet (48) vond bij 34 volwassenen 215–385 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ serum, gemeten als glucuronzuur, met een gemiddelde van 277, en een SD van 42 bij mannen en vrouwen van 18–52 jaar.

Bardin (1955) vond 153–281 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ met een gemiddelde van 206 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

De urine-uitscheiding der zure MPS stijgt met de leeftijd (492). *Teller* (492) bepaalde het gehalte in urines van normale kinderen volgens de methode de *Ferranti en Rich* (185b), en wel bij kinderen van enige dagen tot vijftien jaar, zowel bij jongens als bij meisjes. 95 procent der gevonden waarden lag op het vierde jaar bij $3,5 \pm 3,3\text{ mg}$ glucuronzuur per 24 uur, en op het veertiende jaar bij $7,5 \pm 5,1\text{ mg}$.

Stanton geeft als normale waarde twee tot tien mg per 24 uur aan, uitgedrukt als glucuronzuur. De zure MPS in de urine worden volgens hem voor het grootste deel gevormd door chondroitinesulfaat A en C en heparitinesulfaat.

Stary (490d) geeft voor volwassenen als normale waarde op: tien mg per 24 uur, en *Dorfman* 20–50 mg per 24 uur. De laatste vond als voornaamste zure MPS in de urine de chondroitinesulfaten A en C.

Een typisch voorbeeld van het bestaan van een erfelijke stofwisselingsstoornis van de zure MPS is de ziekte van Hurler (het gargyolisme). Dit is een progressief verlopende aandoening, die voornamelijk gekenmerkt wordt door corneatroebelingen, een hepatosplenomegalie, skeletveranderingen, zeer uiteenlopende cardiovasculaire afwijkingen en psychische stoornissen.

In de urine vindt men hierbij een sterk verhoogde uitscheiding van zure MPS, namelijk tien of meer keer zoveel als normaal. Het betreft echter alleen een uitscheiding van grote hoeveelheden chondroitinesulfaat B en heparitinesulfaat (41, 79d, 133b, 261, 347 en 492).

In de organen, met name vooral in de lever, het hart en de hersenen, bleken deze zure MPS in pathologische hoeveelheden opgestapeld te zijn. Als oorzaak van het gargyolisme denkt men aan een stoornis in de stofwisseling der fibroblasten, met als gevolg een abnormaal hoge produktie en stapeling van,

normaal door hen niet gevormde, zure MPS (364F). Andere mogelijkheden zijn een onvermogen om deze zure MPS te binden of goed af te breken. Het klinisch of pathologisch-anatomisch beeld lijkt niet op het syndroom van Marfan.

Volgens Teller (492) worden ook bij andere aandoeningen tekenen gevonden van een abnormaal metabolisme en een abnormale excretie van zure MPS, en wel zowel bij verworven als bij hereditaire ziekten. Hij noemt als zodanig het syndroom van Marfan (38 en 21), de reumatoïde arthritis, de lupus erythematoses, de diabetes, en eventueel ook endocrine stoornissen als de hyperthyreoidie.

De zure mucopolysacchariden zijn waarschijnlijk hoog geladen met elektrolyten. Ze hebben een sterke invloed op de waterhuishouding (hydratie) van het bindweefsel en de uitwisseling van elektrolyten tussen het bloed, de grondsubstantie en de cellen.

Als functies der zure mucopolysacchariden noemt Dorfan (133b):

- a. controle van elektrolyten en water in de extracellulaire vloeistof;
- b. een rol bij de verkalking der botten;
- c. een rol bij de wondheling;
- d. een rol bij de afweer tegen een infectie;
- e. een rol bij de bloedstolling.

De specifieke functie van een bepaald bindweefsel wordt waarschijnlijk bepaald door de hoeveelheid en het soort zure mucopolysacchariden erin.

Sterk in bouw op elkaar lijkende mucopolysacchariden kunnen een geheel verschillende functie hebben. Zo heeft chondroitinesulfaat B een antistollende werking, en chondroitinesulfaat A niet.

Alle regeneratie en herstel van bindweefsel begint met de vorming van grondsubstantie. De eerste stap hierbij schijnt dat de cellen mucopolysacchariden afgeven aan het oedeemvocht, en wel zowel de zich met toluidineblauw meta-chromatisch kleurende, als de zich met P.A.S. kleurende mucopolysacchariden. In de eerste dagen wordt voornamelijk het metabool zeer actieve hyaluronzuur afgegeven, en later meer de chondroitinesulfaten, waarna de fibrilvorming ook gaat beginnen.

Hauss (244) injecteerde S^{35} bij ratten en konijnen, en bepaalde de opname hiervan in de verschillende weefsels gedurende de eerste 24 uur na de injectie. Zoals bekend, is deze opname een maat voor de synthese van zwavelhoudende zure MPS, en deze nu bleek duidelijk te stijgen als men een stress toediende in de vorm van een roentgenbestraling of het verwekken van een ontsteking. Mogelijk geschiedt zulks door een positieve invloed van de stress op de fibroblasten, of op fermenten in de grondsubstantie.

Waarschijnlijk spelen de chondroitinesulfaten een rol bij de opbouw van fi-

breuze eiwitten, en hierdoor wordt begrijpelijk dat hun „turnover” lager is dan die van het hyaluronzuur, dat een andere metabole functie schijnt te hebben.

De zure MPS spelen waarschijnlijk een rol bij de kraakbeen- en beenvorming, en bij het herstel van weefsellaesies. Hiervoor pleit, dat bij callusvorming het gehalte aan zure MPS en hexosamine in de callus in de eerste dagen zeer sterk toeneemt (262), dat bij groei der botten hun hexosaminegehalte duidelijk toeneemt, en dat er veel zure MPS worden gevonden in de osteoblasten, de spongiosa en in verkalkend bot.

Bij onze bespreking der verschillende zienswijzen op de bindweefselstofwisseling, het odoratisme, de scheurbuik, de koperdeficiëntie en het syndroom van Marfan, zullen wij herhaaldelijk gebruik moeten maken van histochemische gegevens, en wij zullen dus nu eerst ingaan op wat hierover bij normale personen bekend is.

Het blijkt hierbij al direct, dat men uiterst voorzichtig dient te zijn met het trekken van conclusies uit histochemische onderzoeken, o.a. die van de aortawand, daar deze elkaar sterk tegenspreken.

Een eerste vereiste is al, dat men dient te weten hoe de coupes gemaakt zijn, daar de elastische lamellen parallel lopen met de wand, en men bij tangentiële coupes een zeer onregelmatig patroon van deze lamellen krijgt, met een netvormig verloop en onregelmatige dikte. Ook het beeld van de kleuring der MPS in de grondsubstantie kan bij deze snijrichting zeer bedrieglijk zijn (57).

Het volgende valt te zeggen over de verschillende gebruikte kleuringsmethoden:

Metachromatische kleuring wil zeggen, dat een object door een bepaalde kleurstof een kleur krijgt die niet de kleur is van de kleurstof, dus zich bijvoorbeeld rood kleurt met een blauwe kleurstof.

Alcian blue geeft een metachromatische kleur aan de MPS, en wel vooral aan de zwavelhoudende.

Toluidine blauw geeft een metochromatische kleur aan alle zwavelhoudende zure MPS en in lichte mate ook aan hyaluronzuur, terwijl collageen zich hiermee orthochromatisch kleurt, dus de kleur der kleurstof aanneemt.

P.A.S. geeft een orthochromatische kleur aan glycogeen, spierweefsel, collageen, glycoproteïden en neutrale MPS.

V. Gieson geeft een orthochromatische kleur aan collageen.

De substantie, die zich zowel bij het syndroom van Marfan als bij het lathyrisme ophoopt in de grondsubstantie van de aorta en die zich zwak basofiel kleurt met haematoxyline-eosine en metachromatisch met toluidine blauw, Alcian blue en Hale's colloïdaal ijzer en zich niet kleurt met P.A.S., wordt door vrijwel alle onderzoekers beschouwd als te behoren tot de chondroitinesulfaten (CHS). De één houdt het echter voor chondroitinesulfaat B (Churchill 93), de ander voor chondroitinesulfaat C (Braunstein 57), en men is het er zelfs niet over eens welke chondroitinesulfaten er nu in de aorta zitten (zie pag. 186 en 187).

Het is wel zeker, dat er zich bij normale personen steeds zure MPS in de aorta bevinden, doch de hoeveelheden ervan zouden volgens Braunstein (57) sterk wisselen.

Churchill (93) vond bij normale personen een hoeveelheid zich met P.A.S. kleurend materiaal direct om de elastische vezels, en bovendien een zich met toluidine metachromatisch kleurend materiaal, dat de hele ruimte tussen de elastische lamellen gelijkmatig opvulde en dat bestond uit chondroitinesulfaten.

Volgens Berenson (55a) zitten de MPS vooral in de intima en in het vijfde deel van de media dat het dichtst bij het lumen ligt.

Over een samenhang van het MPS-gehalte van de aortawand met de leeftijd bestaat nog een volledig verschil van mening. Sommigen menen, dat dit gehalte met de leeftijd toeneemt (57 en 74), anderen vonden geen samenhang (261, Uotile en Bottcher), en Berenson (55a) neemt aan, dat de MPS in de aorta met de leeftijd afnemen.

Ook over een samenhang van het MPS-gehalte van de aortawand met de arterio- of atherosclerose zijn de meningen verdeeld. Braunstein (57) en Berenson (55a) bijvoorbeeld vonden bij obducties van 200 volwassenen ouder dan zestien jaar slechts bij ernstige atherosclerose veranderingen in het elastisch weefsel van de media, alsook spierweefselverval, doch nooit op-hoping van MPS in pseudocysten, zoals bij de medianecrosis idiopathica cystica van Erdheim.

Bunting (74) bezag hetzelfde en vond daarentegen een maximaal gehalte aan CHS in de wand tussen de dertig en de vijftig jaar, en daarna een vermindering van de hoeveelheid elastische vezels, spiervezels en grondsubstantie, en een toeneming van het collageen. Op plaatsen waar spier- en elastische vezels te gronde gingen, vond hij wel een ophoping van grondsubstantie, doch niet op die plaatsen waar alleen spiervezels verloren gingen. Hij vond wel meer-tjes van grondsubstantie, die even groot kunnen zijn als bij de Erdheimse medianecrose.

Ondanks deze tegenstrijdigheden gaan sommigen zelfs zo ver om een stofwisselingsstoornis der MPS als de oorzaak van atherosclerose te zien.

In het *kraakbeen* zouden de metachromatische kleurbaarheid met toluidineblauw en de hoeveelheid CHS duidelijk afnemen met de leeftijd. Stary (490a) vond in ribkraakbeen van pasgeborenen vijftien tot negentien procent CHS, en bij 85-jarigen slechts 0,2 procent. Kraak-been bevat meer MPS dan bot. Jonge mensen zouden in hun bindweefsel ook meer water en hexosamine hebben dan ouderen.

HORMONALE INVLOEDEN OP DE BINDWEEFSELSTOFWISSELING

Vooraf bij de eerste stappen van de regeneratie schijnen hormonale factoren een min of meer grote rol te kunnen spelen.

Wij zullen nu in het kort bespreken wat over deze hormonale invloeden op het bindweefsel bekend is, omdat hieruit waardevolle gegevens te putten zijn voor ons onderwerp, en hierbij eerst onze aandacht vestigen op de zure mucopolysacchariden en mucoproteïden, en daarna op het collageen.

Invloeden op de zure mucopolysacchariden en mucoproteïden (zie ook pag. 185)

De mestcellen worden gekarakteriseerd door granulae in hun cytoplasma, die zure mucopolysacchariden bevatten en die zich metachromatisch kleuren met verschillende basische kleurstoffen als toluidineblauw, hetgeen typisch is voor de chondroitinesulfaten en het hyaluronzuur.

Deze zure MPS verkeren in verschillende graden van polymerisatie en zijn in verschillende mate sulfaathoudend.

Vooraf hyaluronzuur komt in deze mestcellen voor, en verder komen er waarschijnlijk ook in voor histamine, heparine en serotonine.

Bij toediening van *glucocorticosteroiden* zien wij, dat de mestcellen snel kleiner worden en vacuolen in hun cytoplasma gaan krijgen. De granulae, die normaliter de cel opvullen als ronde druppels, klonteren nu samen en verliezen hun neiging zich metachromatisch te kleuren met basische kleurstoffen.

Het aantal mestcellen neemt af en hun functie wordt geremd, o.a. blijkens de vermindering van hun opname van radio-actief sulfaat. De synthese der chondroitinesulfaten neemt af. Ook het histaminegehalte van het bindweefsel zou kleiner worden, en de hoeveelheid grondsubstantie en haar gehalte aan MPS nemen eveneens af (490a).

Mineralocorticosteroiden hebben een andere, en vaak tegenovergestelde, werking. Bij Cushing zien wij een ophoping van vetweefsel, deels ten koste van het MPS-gehalte van het bindweefsel. De vermindering van de cellulaire en de humorale reactiemogelijkheid bij infecties is mogelijk ook het gevolg van het afnemen van de hoeveelheid zure MPS.

Thyreotroop hormoon (TSH) heeft een werking die in het algemeen het tegengestelde is van die der glucocorticosteroiden. Bij de toediening van TSH zien wij, dat het vetweefsel gemobiliseerd wordt, en wordt vervangen door weefsel dat rijk is aan mucopolysacchariden. De mestcellen worden groot, en hun protoplasma beladen met MPS bevattende granulae.

Bij levende dieren kan men het afgeven van deze stoffen uit de cellen naar de grondsubstantie zien. Vooral hyaluronzuur wordt in de mestcellen geproduceerd en door deze afgegeven. Daar deze stof een sterk waterbindend vermogen heeft, neemt het volumen van de grondsubstantie sterk toe.

Bij overstimulatie met TSH, bijvoorbeeld bij dieren zonder schildklier, neemt de hoeveelheid MPS in de grondsubstantie nog verder toe en kunnen deze in de extracellulaire ruimte komen. Deze grondsubstantie heeft dan de consistentie van een gehydrateerde gel, en is de substantie die aanleiding gaf tot de naam myxoedeem.

In het retrobulbaire weefsel vindt men bij de door TSH verwekte exophthalmus ook dezelfde verschijnselen: ophoping van mestcellen en van zure mucopolysacchariden (vooral hyaluronzuur), en stijging van het watergehalte (14). Bij hypothyreoidie zien wij hetzelfde proces in de cutis en subcutis, doch ook in het interstitiële bindweefsel van hart, skelet en spieren.

Stary (490a) vond bij hypothyreoidie een verhoogd gehalte aan MPS en water in de huid. Bovendien bleek hem dat de ratio $\frac{\text{hyaluronzuur}}{\text{chondroitinesulfaten}}$, die normaal kleiner is dan één, hier gestegen was tot 1,31.

Volgens Stary (490a) vindt men bij hyperthyreoidie een verhoogd gehalte aan serum mucoproteïden en alpha-1 globulinen, en een verlaging van het bindweefselgehalte aan MPS, en bij hypothyreoidie het tegenovergestelde. Toediening van thyronon zou leiden tot een verhoging van het mucoproteïdengehalte van serum en urine.

Het groeihormoon (GH) heeft dezelfde werking als TSH, mogelijk doordat de gebruikte preparaten nog TSH hebben bevat.

Bij acromegalie en gigantisme is er een verhoogde activiteit van GH en TSH, dus bevordering van de groei en regeneratie van het bindweefsel, met als gevolg: een grove dikke huid en een hypertrofie van het kraakbeen, de beenderen en de bloedvaten.

Na hypofysectomie is er een flinke afneming in de synthese van chondroitinesulfaten in vitro (133). Toediening van GH aan de dieren in vivo herstelt deze synthese.

Bij *diabetes* is er volgens Stary (490a) een verminderde synthese van MPS. Dorfman (133b) vond er een vertraagde „turnover” van hyaluronzuur bij, die weer genormaliseerd werd door toediening van insuline. De concentratie van MPS, o.a. in de huid, is bij diabetes eveneens afgenomen, wat mogelijk de verklaring vormt voor de slechte wondheling, de gevoeligheid voor infecties en de vervroegde arteriosclerosis bij diabetes.

Toediening van *parathormon* geeft een depolymerisatie van de grondsubstantie (52 en 288b). Mogelijk neemt hierdoor het mineralenbindend vermogen van de botten af, zodat er een ontkalking gaat optreden en ook de beenmatrix oplost (137). Als gevolg van de depolymerisatie van de grondsubstantie komen de mucoproteïden (MP) in het bindweefsel vrij uit de grote complexen waarin zij gevangen zaten. Zij worden nu gemakkelijker oplosbaar en verdwijnen deels naar de bloedbaan. Het serum- en het urinegehalte aan MP zijn dan ook bij hyperparathyreoidie verhoogd (137, 191 en 490a).

Hormonale invloeden op het collageen

Klein (288a) behandelde ratten met een extract uit de bijschildklieren, en vond dat de HOPR-excretie per 24 uur met de urine hierdoor steeg. Hij onderzocht hierna de HOPR-excretie bij drie patiënten met een, later ook pathologisch-anatomisch bewezen, hyperparathyreoidie.

De eerste patiënte, een dame van 67 jaar, had een dagelijkse excretie van 75–95 mg, en gedurende een crise steeg deze excretie tot 175 mg HOPR/24 uur. Zij had botlaesies. De twee anderen hadden geen botafwijkingen en een normale uitscheiding van HOPR.

Ook Jasin (259a) vond een verhoogde 24-uurs uitscheiding van HOPR bij hyperparathyreoidie.

Dull (133h) vond bij een patiënt met hyperparathyreoidie een HOPR-excretie van 100 mg HOPR per 24 uur, die na behandeling daalde tot 61 mg.

Johnston (259c) vond, dat de incorporatie van proline, gemerkt met C¹⁴, in rattenbotten in vitro, door een injectie van parathormon in vivo, aanvankelijk geremd werd en na drie dagen hoger was dan normaal.

Keiser (288d) vond een verhoogde uitscheiding van HOPR met de urine bij

injectie van parathormon bij vier personen met of zonder hypoparathyreoidie. Tevens vond hij bij zes normalen een daling van de HOPR-uitscheiding bij een vier-uurs intraveneus calcium-infuus, en niet bij patiënten met hypoparathyreoidie of bij schildklieradenomen. Hij gelooft dus, dat deze daling secundair aan een remming der bij schildklieren optreedt. De serumspiegels van HOPR bleven bij deze proeven ongewijzigd.

Klein (288e) vond een goed parallel lopen van de alkalische fosfatase, de „calciumaccretion rate” (de opname in het bot), de calciumresorptie en de hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine, bij de verschillende botziekten.

De hydroxyproline-uitscheiding correleerde het best met de calciumresorptie.

Corticosteroiden geven een vermindering van de collageensynthese (79L). Bij het syndroom van Cushing zien wij een aantasting van het collageen in de grondsubstantie der botten, en striae, als teken van een degeneratie van collageen en elastisch bindweefsel, welke ook de oorzaak zou kunnen zijn van de verhoogde fragiliteit der vaten (490a).

Invloed van het groeihormoon: Kraakbeen bestaat uit slechts één soort cellen, en heeft een eigen bloedstroom; dus verandert het metabolisme ervan weinig onder gunstige omstandigheden in vitro.

Daughaday (133) maakte hier, zoals wij reeds hebben vermeld (pag. 180), gebruik van om aan te tonen dat groeihormoon, gegeven aan gehypofysectomiseerde ratten in vivo, de verminderde synthese van chondroitinesulfaat in vitro herstelt. Hij vond nu volgens dezelfde methode, dat in vitro in het kraakbeen van gehypofysectomiseerde ratten de omzetting van proline in hydroxyproline tot de helft verminderd was, en dat bij inspuiting van groeihormoon bij deze dieren in vivo, deze omzetting in vitro 33 procent hoger lag.

Banfield (79e) vond, dat de concentratie van, met azijnzuur extraheerbaar, collageen in de huid van hamsters steeg na toediening van groeihormoon.

Dat groeihormoon de collageensynthese bevordert, wordt ook waarschijnlijk gemaakt door de dikke collageenvezels die wij vinden bij acromegalie.

Uitgaand van de veronderstelling, dat de hydroxyproline-excretie met de 24-uurs urine een maat is voor de hoeveelheid metabool actief (oplosbaar) collageen (een hypothese waarop wij later nog terugkomen), vinden wij in de onderzoeken van Jasin (259a), Dull (133h) en Keiser (288c) wel een sterk argument voor een positieve invloed van het GH en het schildklierhormoon op de collageensynthese:

Jasin (259a) onderzocht bij twee hypofysaire dwergen, drie cretins, één patiënt met het syndroom van Cockayne, twee met arthrogryposis en één met het syndroom van Hurler, de excretie van hydroxyproline met de urine, en deze bleek, met uitzondering van één patiënt met hypofysaire dwerggroei, in alle gevallen verlaagd zowel per 24 uur als per m^2 lichaamsoppervlak. Bij behandeling

van de andere hypofysaire dwerg met menselijk groeihormoon gedurende 28 dagen, steeg de HOPR-uitscheiding van 14,1 mg tot 63,5 mg per dag, en 24 dagen na het staken van deze therapie was zij weer gedaald tot 18,6 mg per 24 uur. Bij behandeling der cretins met schildklierhormoon, konden in alle gevallen snel zeer hoge waarden worden bereikt. Het vrije HOPR was steeds één tot drie procent van het totaal uitgescheiden hydroxyproline.

Bij één volwassen acromegaal vond Jasin een gemiddelde uitscheiding van 101,5 mg per 24 uur, welke na bestraling van de hypofyse daalde tot 58,3 mg/24 uur. Vijf andere acromegalen in een niet actief stadium van hun ziekte, hadden allen hoog normale of slechts licht verhoogde waarden.

Dull (133h) vond bij vijf normale kinderen een 24-uurs uitscheiding van HOPR van 27–96 mg, bij vijf normale volwassenen van 8–31 mg en bij zeven volwassenen met ziekten die niet het bindweefsel betroffen, van 7–27 mg. Drie patiënten van respectievelijk 15, 21 en 22 jaar met panhypopituitarisme hadden een uitscheiding van 34, 45 en 42 mg per 24 uur. Na acht dagen behandeling met GH steeg de uitscheiding bij de 22-jarige van 42 tot 72 mg per 24 uur. Een patiënt met een ernstige hyperthyreoidie had een uitscheiding van 91 mg per 24 uur.

Krivikko (288h) vond bij elf patiënten met een hyperthyreoidie de serumwaarden van hydroxyproline één maal gelijk aan – en verder steeds hoger dan – de hoogste normaalwaarde, en de 24-uurs HOPR-uitscheiding met de urine steeds hoger dan de hoogste normaalwaarde.

Keiser (288c) vond bij zes normalen en één myxoedeem patiënt, op een HOPR-arm dieet, dat trijodotyrosine, gedurende 10–21 dagen oraal gegeven in een dosis die de normale mens hyperthyreotisch maakt en de hypothyreoidie patiënt euthyreotisch, na 24 uur een stijging geeft van 56–109 procent in de HOPR-excretie. Bij de hypothyreoidie patiënt was de uitscheiding gestegen van 3,1 tot 15,4 mg. Het vrije HOPR was steeds minder dan vijf procent van het totaal. Tien dagen na het staken van de therapie was de uitscheiding weer als voorheen.

Tot slot valt nog op te merken dat TSH een verdikking geeft van de collage vezels in de buikhuid (Dyrbye 1959).

Benoit (79H) bepaalde de uitscheiding van hydroxyproline met de 24-uurs urine bij patiënten met verschillende hormonale en botafwijkingen en vond:

Bij twee patiënten met een actieve acromegalie				een verhoogde uitscheiding	
Bij twee	„	„	„ inactieve „	„ normale	„
Bij vier	„	„	„ hypopituitarisme	„ normale	„
Bij zes	„	„	„ actieve hyperthyreoidie	„ verhoogde	„
Bij drie	„	„	„ onbehandelde primaire hypothyreoidie	„ normale	„
Bij een	„	„	„ hyperparathyreoidie zonder botlaesies	„ normale	„

Bij een	„	„	„	hypoparathyreoidie	„	normale	„
Bij twee	„	„	„	Klinefelter	„	verhoogde	„
Bij een	„	„	„	Turner	„	verhoogde	„
Bij een	„	„	„	actieve Paget	„	verhoogde	„
Bij zes	„	„	„	inactieve Paget	„	normale	„
Bij zes	„	„	„	Cushing	„	normale	„
Bij een	„	„	„	Conn	„	normale	„
Bij een	„	„	„	faeochromocytoom	„	normale	„

Eveneens vond hij een normale uitscheiding bij één gravida, bij twaalf diabetes, bij één Fanconi, alsmede bij verscheidene patiënten met levercirrhose, sclerodermie, periarteritis nodosa, scleredema, L.E., colitis ulcerosa en essentiële hypertensie. Metapyron, ACTH of hydrocortison gaven geen verandering in de uitscheiding. Een verhoogde hydroxyproline-uitscheiding werd ook gevonden bij verbrandingen, Klinefelter en zeer actieve sclerodermie (556A) alsmede bij carcinoom met botmetastasen en het malabsorptie syndroom (314I). Het geven van parathormon deed de verlaagde uitscheiding van een patiënt met hypoparathyreoidie stijgen.

Bij alle patiënten met een verhoogde HOPR-excretie was de uitscheiding van totaal N normaal.

LATHYRISME

Onder deze benaming vallen in de literatuur twee duidelijk van elkaar verschillende pathologische toestanden.

Ten eerste geeft men deze naam aan een, vooral in India en Afrika, bij de mens en huisdieren voorkomend en van oudsher bekend ziektebeeld, gekenmerkt door zwakte en rigiditeit in de extremiteiten, vooral in de benen, en soms gepaard gaand met incontinentia urinae et alvi. Men vindt hierbij een degeneratie van vele banen in het ruggemerg en ook van de perifere zenuwen. Een lensdislocatie is er niet bij beschreven (Dekking 133e).

Deze ziekte wordt veroorzaakt door het eten van veel lathyrus sativatus, clymenum of cicera. Wij zullen haar hier nu verder buiten beschouwing laten.

Een geheel ander beeld, veel gelijkend op het syndroom van Marfan, kan experimenteel opgewekt worden o.a. bij ratten en kuikens, en Geiger deed zulks voor het eerst in 1933.

Van de lathyrussoorten kan men hiervoor het best de lathyrus odoratus gebruiken; vandaar dat men dit beeld ook „Odoratisme” noemt, mede ter onderscheiding van het menselijk lathyrisme. De ziekte is echter ook op te wekken met uit de lathyrus odoratus of andere lathyrussoorten geïsoleerde stoffen.

Het al dan niet optreden van afwijkingen en de ernst van deze zijn afhanke-

lijk van de dosering der vergiften en het tijdstip van toediening. Men kan het beeld verwekken door deze agentia te geven aan het einde van de graviditeit of aan zeer jonge ratten, doch bij volwassen ratten zijn zij niet werkzaam.

De afwijkingen worden vooral gevonden in de aorta en de botten.

Afwijkingen in de aorta

Macroscopisch ziet men, vooral in het distale deel van de aorta ascendens en in de aorta descendens, vaak intramurale haematomen en een aneurysma dissecans. Deze aneurysmata vindt men ook wel eens in de aorta abdominalis, en soms zijn ze zelfs multipel (552).

Betrekkelijk zelden vindt men hierbij nog een hypoplasie van de aorta, arteria pulmonalis of ductus Botalli, een coarctatio of een rechts verlopende aortaboog (408). Vaak is er een knik in de aorta ter hoogte van een kyfose in de wervelkolom.

Microscopisch vindt men (34, 408 en 552), dat de gehele aorta is aangedaan, vooral de boog. Er is een fragmentatie, afneming in aantal en verdunning der elastische lamellen, afwezigheid der gladde spiercellen en een proliferatie der fibroblasten, waarvan de kernen vaak atypisch zijn. Ook de interlamellaire fibrillen gaan verloren. De aortawand is meestal duidelijk verdikt door de sterke fibroblastenproliferatie.

Bovendien bestaat er een sterke ophoping van zure MPS, die zich metachromatisch kleuren met Hale's colloïdaal ijzer, tussen de elastische lamellen, vooral ter hoogte van het aneurysma, en speciaal langs het oppervlak der elastische lamellen, welke zich echter zelf niet metachromatisch kleuren.

Dezelfde microscopische veranderingen vond Walker (552) ook in de arteria pulmonalis, het begin van de aorta en de arteriae coronariae, en eveneens in het endocard van de linker boezem.

Volgens Bean (34) en Dastur (133a) begint de laesie met een verminderde cohaesie der elementen in de media, door een afneming van de bindende kracht van de grondsubstantie. Vervolgens zou er een pleksgewijze necrose in de spiervezels optreden, terwijl de elastische vezels nog normaal lijken, en hierna zou er een scheur in de intima ontstaan.

Afwijkingen in de botten

Macroscopisch vindt men de volgende veranderingen (34, 138, 169, 298, 411 en 543): De epifysen zijn verdikt en misvormd en zij glijden vaak af. Ligamenten en kapsels kunnen loslaten van hun inserties, en het kraakbeen- en beenweefsel gaat op die plaatsen prolifereren.

Subluxatie en dislocatie in de gewrichten met degeneratieve arthritis.

Degeneratie en bloedingen, met als gevolg een loslating van ligamenten in het gebied van de tuberositas tibiae en de trochanteren van het femur.

Kyfoscoliose en hernia nucleï pulposi.

Protusie van het middendeel van het sternum met angulatie der ribben.

Microscopisch vindt men de volgende afwijkingen: De epifysen der lange botten en wervels zijn aanvankelijk vergroot. De kraakbeencellen erin zijn vermeerderd in aantal en licht vergroot; zij verliezen hun fraaie ordening en komen in groepjes te liggen, met hiertussen een kraakbeenmatrix, die zich abnormaal sterk metachromatisch kleurt.

Deze matrix verliest haar cohaesie op sommige plaatsen, wordt vezelvormig en gaat desintegreren in een vlak tussen de zone der prolifererende cellen en het verkalkte kraakbeen. Hier treedt dan soms een scheur op, met als gevolg een afglijden der epifysen, welke hierna gaan degenereren. Hierna worden echter nieuwe kolommen prolifererend kraakbeen waargenomen in de streek van de metafyse, en de groei der botten gaat door.

Ook op de aanhechtingsplaats van kapsels, ligamenten en spieren treedt een ophoping van veel metachromatisch materiaal, in en buiten de fibroblasten, op, alsook een verlies van cohaesie van de beenmatrix, met als gevolg een loslaten der aanhechtingen, en vervolgens een nieuwe periostale botvorming op die plaatsen. Men vindt tevens een algemene demineralisatie van het skelet.

In de *wervels* kan een degeneratie van de nucleus pulposus optreden, met als gevolg een hernia nucleï pulposi, een collaps der wervellichamen, of een afglijden der epifysen.

In de *spieren* vindt men microscopisch geen afwijkingen. De creatininewaarden zijn ook normaal, doch het zuurstofverbruik is verhoogd.

Verder zijn multipele herniae en een lichte remming van de spermatogenese beschreven.

Voor de gevonden afwijkingen bij het lathyrisme heeft men een verklaring gezocht in een stoornis in het metabolisme van respectievelijk

- A. de mucopolysacchariden,
- B. het elastisch bindweefsel,
- C. het collageen.

We zullen de gebruikte argumenten in deze volgorde de revue laten passeren.

A. *Stoornis in de mucopolysaccharidestofwisseling*

Taylor vond in de aorta een constant samengaan van een degeneratie der elastische lamellen met een accumulatie van MPS-houdende grondsubstantie,

waarschijnlijk grotendeels uit chondroitinesulfaten bestaande. Hij meent dat deze stoffen uit de elastische vezels afkomstig zijn.

Ponsetti (412) vond echter geen constante relatie tussen de degeneratie der elastische lamellen en de ophoping van de grondsubstantie, en ook geen verhoogde opname van S^{35} ter hoogte van het aneurysma.

Churchill (93) vond, dat de hoeveelheid P.A.S. positief materiaal rond de elastische vezels toegenomen was, evenals de hoeveelheid chondroitinesulfaten, bij een normaal blijvende verdeling van deze twee stoffen in de grondsubstantie. Daar hyaluronidase, dat chondroitinesulfaat A en C aantast en B niet, de kleurreactie van de grondsubstantie niet wijzigde, gelooft hij, dat het, zich met toluidineblauw metachromatisch kleurende, in abnormaal grote hoeveelheden aanwezige materiaal chondroitinesulfaat B is. Hij acht het onwaarschijnlijk, dat dit CHS afkomstig is uit de elastische vezels, daar deze zichzelf niet metachromatisch kleuren met toluidineblauw, en omdat er herhaaldelijk CHS-ophopingen gezien werden rond schijnbaar normale elastische vezels.

Pedrini en Castellani (90), *Kowalewsky* (280) en *Bolognani* (49) vonden, respectievelijk in de epifyse, in genezende wonden en in callus, bij proefdieren een afneming van de hoeveelheid hexosamine en MPS ten opzichte van normale dieren. *Bolognani* vond tevens een afneming van het neuraminezuurgehalte in de epifyse.

Castellani herinnert er aan, dat *Dasler* (108) bij het lathyrisme een beschermende werking vond van glutamine, een voorloper van het hexosamine en een activator van de synthese van chondroitinesulfaat.

Smith (487d) vond bij injiceren van radio-actief anorganisch sulfaat een veel geringere opname hiervan dan normaal in de MPS der lange botten, en denkt aan een verminderde synthese van de MPS hierin.

De afwijkingen bij het lathyrisme worden vooral gevonden op plaatsen waar CHS de belangrijkste mucopolysacchariden van de grondsubstantie zijn (11, 34 en 133). Dit was o.a. een reden voor *Versé* (516) en *Ponsetti* om aan te nemen, dat een verminderde vorming of een verhoogde afbraak der CHS de oorzaak is van het lathyrisme.

Volgens *Hurley* (245) gaat de vermeerdering van de grondsubstantie vooraf aan de afwijkingen aan de elastische vezels. Hij denkt aan de mogelijkheid, dat de versterkte metachromatische kleuring van de grondsubstantie met toluidine- en Alcian blue bij het syndroom van Marfan en bij het lathyrisme niet behoeft te wijzen op een vermeerdering der MPS, doch dat deze veroorzaakt kan zijn door hun grotere dispersiegraad als gevolg van een depolymerisatie van de grondsubstantie.

Schwartz (456) vond bij lathyrus-ratten, met de bekende veranderingen in de aorta, een verhoging van het serumgehalte van MPS, hexosamine en MP, waar-

schijnlijk ten gevolge van een depolymerisatie of van verminderde polymerisatie van de grondsubstantie van het bindweefsel, waarop ook de toegenomen meta-chromasie zou kunnen wijzen.

Yamakawa (259d) gaf aan gespeende ratten gedurende vijftig dagen injecties met hyaluronidase. Dit leidde tot zeer uitgesproken veranderingen in de aorta, die sterk op die bij lathyrisme lijken, namelijk: gezwollen en gebroken elastische vezels, oedeem en pseudocysten. Ook in de botten traden sterke veranderingen op: kyfosciose, elongatie van de zone der proliferende cellen en veranderingen in de trabeculae, lijkend op die bij osteogenesis imperfecta.

Er werden noch bij behandeling der ratten met lathyruszaden, noch bij die met hyaluronidase-injecties, afwijkingen gevonden aan de ogen of in het elektrocardiogram. Toevoeging van CHS of van vitamine E aan het dieet van de met hyaluronidase behandelde dieren gaf een protectie tegen het effect op de botten en de aorta. Dit effect ontstaat dus waarschijnlijk door een destructie van hyaluronzuur of van de chondroitinesulfaten.

B. Stoornis van het metabolisme van het elastisch bindweefsel

Walker (553a) vond bij heel jonge lathyrus-ratten slappe, lange mesenteria en multiple divertikels van dunne en dikke darm. De elastische vezels in het mesenterium en het mesocoecum bleken dun, en de bloedvaatjes ervan waren zeer fragiel. Ook in verschillende lichaamsholten, en in de subcutis, was het elastisch bindweefsel dun.

De matrix van het kraakbeen was minder kleurbaar met toluidineblauw dan normaal, en de kraakbeencellen waren onrijp.

Om deze algemene veranderingen buiten de aorta te krijgen, moet men het toxine geven in de eerste weken na de geboorte, terwijl de elastogenesis dan normaliter juist zeer actief is. Bij ratten ouder dan zeven weken, kan men zelfs geen aneurysmata in de aorta meer verwekken.

Dit alles maakt het waarschijnlijker, dat lathyrogene stoffen de vorming der elastische vezels storen, dan dat ze tot een verhoogde afbraak van deze leiden.

McCallum (327) vond, bij toevoeging van lathyrogene stoffen aan het medium van arteriae coronariae in vitro, een uitblijven van de normale vorming van elastische vezels, terwijl de arteriën zich verder normaal ontwikkelden.

Churchill (93) voerde tegen deze theorie als argument aan, dat „indien het lathyrisme een stofwisselingsstoornis was van het elastisch bindweefsel, er ook op andere plaatsen in het lichaam dan in de aorta en botten afwijkingen zouden moeten optreden, hetgeen niet het geval is”.

Dit tegenargument is nu achterhaald door de vondsten van *Walker* (533a).

Ten slotte zou men als volgt een verband kunnen leggen tussen de theorieën A, B en C:

De buitenste lamel der elastische vezels bevat het B-proteïne. Dit eiwit is te extraheren uit elastisch- en collageenweefsel, en is verbonden met CHS (zie pag. 182). Als men nu aanneemt, dat er een afwijking bestaat in de stofwisseling van de chondroitinesulfaten, dan zou men kunnen veronderstellen dat deze secundair leidt tot een stoornis in de stofwisseling van elastisch bindweefsel (opbouw buitenste lamel), en mogelijk ook in die van het collageen.

C. Stoornis in de collageenstofwisseling bij het lathyrisme

Bij het lathyrisme vinden we de afwijkingen vooral in organen die rijk zijn aan collageen, zoals bloedvaten en bindweefsel (108).

Men heeft de invloed van het lathyrisme op de collageenstofwisseling vaak onderzocht onder omstandigheden waarbij normaliter een flinke synthese van nieuw collageen plaats heeft, o.a. in subcutaan geïmplanteerde polivinylsponsjes of crotonoliezakjes en bij met terpentijn verwekte abcessen, of met carrageen verwekte granulomen.

Gewoonlijk gaan fibroblasten en bloedvaatjes zich rond deze plaatsen eerst sterk vermeerderen, en dringen er dan in binnen. Er wordt dan een homogene matrix tussen de fibroblasten neergelegd, die zich orthochromatisch kleurt met acidofiele stoffen en P.A.S. en metachromatisch met toluidineblauw. Hiernaast ontstaan in de grondsubstantie fibrillen, alleen in aanwezigheid van fibroblasten, doch zonder ruimtelijke relatie hiermee, en met de toename van de vezelvorming neemt de hoeveelheid grondsubstantie weer af.

Bij het lathyrisme vond Enziger (138) minder fibroblastenproliferatie dan normaal. De fibroblasten zelf vertonen echter volgens hem en Hurley (242) geen afwijkingen, en groeien ook in de sponsjes binnen. Het neerleggen van grondsubstantiegeschiedt ook normaal. Het hexosaminegehalte van de sponsjes, dat een graadmeter is voor de hoeveelheid MPS, bleek ook niet duidelijk veranderd.

Over het hydroxyprolinegehalte van het bindweefsel bij deze proeven zijn de meningen verdeeld, evenals over de totale synthese van collageen. Enziger (138) en Hurley (242) vonden beide verminderd, terwijl Dasler (109) ze niet veranderd vond. Men moet hierbij echter enige feiten voor ogen houden, die voor dit verschil van mening een verklaring kunnen geven, namelijk:

a. De hoeveelheid collageenfibrillen is, volgens alle auteurs, afgenomen, en hieruit zou men de conclusie kunnen trekken dat de totale hoeveelheid collageen verminderd is, doch men gaat dan eigenlijk alleen uit van de rijpere vormen van collageen. De vezels zijn, volgens Enziger, dun en slecht geordend, en kleuren zich minder dan normaal met van Gieson (138). Ponsetti (412), Dastur (133a) en Sinclair daarentegen vonden geen afwijkingen in de structuur der

collagene vezels, en zulks zowel bij gewoon microscopisch als bij elektronen-microscopisch onderzoek.

b. Het staat nu wel vast, dat het oplosbaar collageen relatief en absoluut sterk toegenomen is (109, 169, 490b, Gross 1959, Levene 1959 en Mikkonen 1960).

c. Men kan het totale gehalte aan collageen *indirect* schatten door het hydroxyprolinegehalte te vermenigvuldigen met 7,46. Aldus krijgt men echter, mogelijk, een andere indruk van de totale hoeveelheid collageen dan wanneer men deze rechtstreeks bepaalt.

d. Omgekeerd kan men het hydroxyprolinegehalte afleiden uit een meting van het totale gewicht van het collageen.

In de epifysen, de botten en het kraakbeen vonden resp. Follis (169), Enziger (138), Castellani (90) en Levene (296) een normaal hydroxyprolinegehalte bij lathyrus-dieren, terwijl toch, Dasler e.a., op deze plaatsen het aantal collagene vezels is afgenomen.

Een verbetering van ons inzicht geven de experimenten van Smiley (490b) en Martin (364d).

Smiley vond, dat lathyrogene stoffen de toestand van moleculaire aggregatie van het collageen veranderen, waarbij de door verdund zuur of neutraal zout extraheerbare (oplosbare) fractie sterk toeneemt. Hij gaf nu tegelijk proline, gemerkt met C^{14} , en beta-aminopropionitrile (een sterk lathyrogene stof) aan rattenembryo's, en vond dat het oplosbare collageen duidelijk was toegenomen ten opzichte van normaal, en dat de overgang van proline- C^{14} in hydroxyproline- C^{14} normaal geschiedde. Als hij het HOPR bepaalde uit het oplosbaar collageen en uit het residu (onoplosbaar collageen), bleek de incorporatie van proline- C^{14} in het hydroxyproline van het oplosbaar collageen aanvankelijk even snel te verlopen als normaal, doch vond hij drie verschillen met normale rattenembryo's, en wel:

a. de specifieke radio-activiteit bereikte bij de lathyrus-dieren een hogere top in de oplosbare fractie;

b. daalde in deze fractie, trager dan bij normale dieren;

c. de hoeveelheid C^{14} in de residufractie nam trager en minder toe dan normaal, doch daalde niet tijdens de flinke stijging van het radio-actieve C^{14} in de oplosbare fractie.

Als Smiley het beta-aminopropionitrile pas 24 uur na het proline- C^{14} gaf, vond hij, zoals normaal is, een hogere specifieke activiteit in het residu dan in de oplosbare fractie.

Na toediening van beta-aminopropionitrile trad echter geen verhoging van de specifieke activiteit van het oplosbare deel op, hetgeen te verwachten zou zijn als de vezels in de residufractie onder invloed van het beta-aminopropionitrile

opgelost zouden worden. Dit alles pleit sterk tegen een verstoring van de integriteit der rijpere collageenvezels en vóór een blokkade tussen de oplosbare en de residufractie bij het lathyrisme.

Jackson denkt, dat de fibroblasten alleen alfa-collageen bevatten, en Simley neemt aan, dat de alfa-collageeneenheden normaliter steeds meer kruisverbindingen gaan krijgen door vorming van een ester- of andere band, en zo uiteindelijk overgaan in rijper en niet extraheerbaar collageen (fig. 28).

VORMING VAN COLLAGEEN

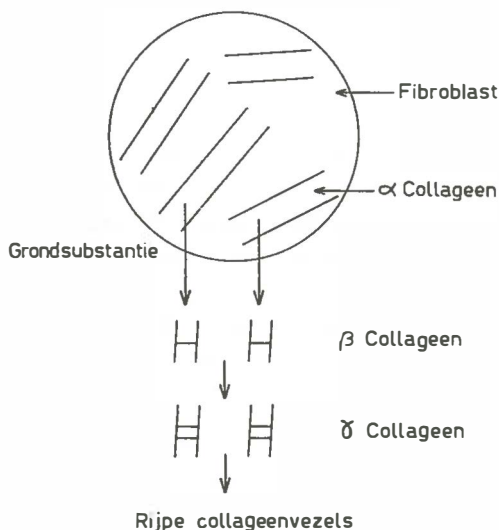


Fig. 28

Martin (364d) e.a. toonden aan, dat het extraheerbaar collageen van lathyrus-dieren de mogelijkheid om dubbele ketens (beta-collageen) te vormen mist bij in vitro incubatie, en dat het voornamelijk bestaat uit enkele ketens (alfa-collageen) terwijl men normaliter zowel alfa- als beta-collageen erin vindt.

Als men normale dieren proline- C^{14} geeft, vindt men dit het eerst terug in het alfa-collageen, van waaruit het snel overgaat in het beta- en het gamma-collageen en in de rijpe collageenvezels. De specifieke radio-activiteit verdwijnt dus snel uit het alfa- en het beta-collageen. Bij het lathyrisme gaat de radio-activiteit moeilijk over in het beta-collageen, en hoopt zij zich dus op in het (oplosbare) alfa-collageen.

Martin (364d) vond een verhoogde uitscheiding van HOPR in de 24-uurs urine. Ook *Jasin* (259a) en *Ziff* (556) vonden bij lathyrus-dieren in de huid een

vergrote hoeveelheid extraheerbaar collageen, alsook een verhoogde HOPR-uitscheiding met de urine, terwijl de groei der dieren normaal was. Het oplosbaar collageen nam toe met 50–300 procent, en de hydroxyproline-excretie per 24 uur nam eveneens met 100–300 procent toe. Het hydroxyproline werd voor 90 procent in de peptidevorm uitgescheiden. Het totale gehalte aan HOPR in de huid was, evenals het watergehalte, niet veranderd.

De oudere opvattingen van o.a. Menzies (1951), dat er bij het lathyrisme een afbraak is van de rijpe collageenvezels, is dus nu wel op zeer stevige gronden vervangen door de stelling, dat er bij het lathyrisme een blokkade in de rijping van het collageen bestaat tussen de omzetting van proline in hydroxyproline éérijds, en de vorming van niet extraheerbaar collageen anderzijds, met als gevolg een verlaging van de hoeveelheid niet extraheerbaar collageen in de huid, de aorta en de botten, en een verhoging van het extraheerbaar (oplosbaar) collageen hierin. Parallel hiermee is, evenals bij de versterkte groei, de 24-uurs excretie van hydroxyproline met de urine verhoogd.

Hiernaast bestaan er dus aanwijzingen voor een stoornis in de stofwisseling der mucopolysacchariden en van het elastisch bindweefsel. Hoe het onderling verband tussen al deze afwijkingen is en welke ervan primair is, is nog niet zeker. Een voor de hand liggende gedachte is dat, gezien de veronderstelde grote betekenis van de chondroitinesulfaten bij het totstandkomen van zowel elastisch als collageen bindweefsel, een stoornis in de chondroitinesulfaatstofwisseling primair zou kunnen zijn.

Werkwijze der lathyrogene stoffen

Met zekerheid is hierover nog niets bekend. Men kan de stoffen, geïsoleerd uit de verschillende lathyrussoorten, of synthetisch gemaakt, indelen in vier groepen, nl.:

- A. de organische nitrillen,
- B. de ureïden,
- C. de hydraziden,
- D. de hydrazinen.

Het opmerkelijke is, dat alle lathyrogene stoffen twee functionele groepen hebben, die zo geplaatst zijn, dat zij complexen kunnen vormen, die een vijf- of zesring bevatten.

Eveneens opmerkelijk is, dat al deze stoffen aldehyde- $\left(\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{smallmatrix}\right)$ blokkeerders zijn. Bovendien is, als men deze stoffen in vivo geeft, hun werking op de extraheerbaarheid der verschillende collageensoorten in vitro op te heffen door dl-glyceraldehyde, een andere carbonylverbinding ($\text{C} = \text{O}$) of een organisch

aldehyde aan het milieu toe te voegen. Waarschijnlijk geschiedt deze neutralisering van het effect der lathyrogene stoffen door een competitie-effect.

Tevens is gebleken, dat de kleurstof 2-4-dinitrophenylhydrazine, waarvan bekend is dat zij zich snel bindt met aldehydegroepen, zich in vitro snel aan normaal collageen bindt, en niet aan het collageen van in vivo met lathyrogene stoffen behandelde dieren. De werkzaamheid der lathyrogene stoffen kan men ook verminderen door modificatie van hun terminale CN of NH₂-groep.

De uit dit alles voortvloeiende hypothese van Levene (296) is, dat de lathyrogene stoffen werken door het blokkeren van vrije aldehydegroepen, die het collageen heeft, en zo de polymerisatie van het collageen belemmeren (fig. 29).

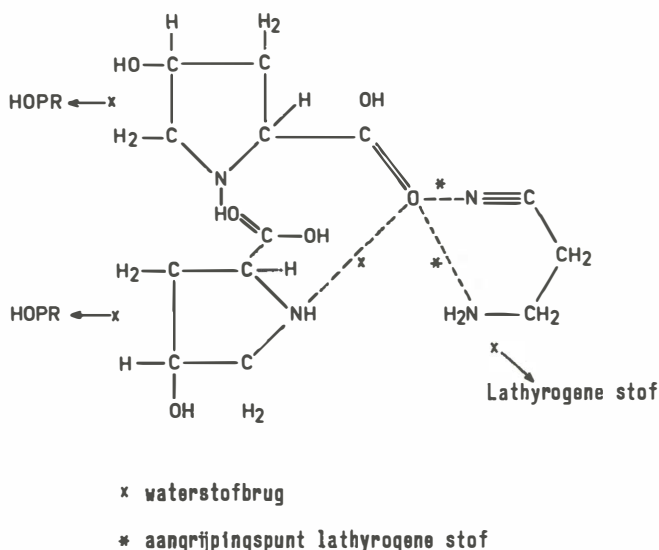


Fig. 29 Aangrijpingspunt van lathyrogene stoffen.

Een andere mogelijkheid is de volgende: alle cyaniden kunnen met de S-S band van cystine reageren, en dan ontstaat hieruit cysteine. Eén der brokstukken van het collageen is cystine, en hier zouden dus de lathyrogene stoffen ook aan kunnen grijpen (553b).

Ten slotte vermelden wij nog het onderzoek van Ponsetti (413), die de lathyrogene stof, „amino-acetonitril” gaf, gemerkt met C¹⁴. Hij vond, dat binnen 24 uur vijftien procent van het C¹⁴ in de CO₂ der uitademingslucht zat, en 80 procent in de urine. Slechts voor een klein deel bleek het C¹⁴ hier geïncorporeerd in het vrij amino-acetonitril, doch voornamelijk in creatinine, ureum en allantoine. Waarschijnlijk verliep dit proces via een overgang van het C¹⁴ in

glycine. In het lichaam werden de lathyrogene stoffen voornamelijk gevonden in de botten, in het kraakbeen, de lever, de spieren en de nieren. In de lever bevond het C¹⁴ zich vooral in het glycine en het serine.

Dat het C¹⁴ in de lever vooral in het glycine en het serine zit, en in de urine vooral in het ureum, creatinine, allantoin en hippuursuur, wijst, volgens Ponsetti op een omzetting in het lichaam van het cyanideradicaal van de lathyrogene stoffen in een carboxylgroep $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array} \right)$

SCHEURBUIK

Na het reeds eerder vermelde onderzoek van Gould (pag. 179) willen wij hier nu nog even verder op ingaan.

Pirani (406) gelooft, dat er bij de scheurbuik een algemene aantasting plaats heeft van de intercellulaire matrix van het bindweefsel. Bij experimenten met ratten vond hij, zowel bij acute als bij chronische scheurbuik, een verhoging van het mucoproteïdengehalte van het serum, welke niet correspondeerde met de hoeveelheid vitamine C in het dieet. Histochemisch bleek, dat de polymerisatiegraad van de grondsubstantie van het bindweefsel was afgenomen. Het kan zijn, dat de door de fibroblasten gevormde mucoproteïden niet goed polymeriseren bij een gebrek aan vitamine C, of dat zij hierbij depolymeriseren. Het extracellulair materiaal is bij deze lage polymerisatiegraad weinig visceus en goed in water oplosbaar, en het komt dus makkelijk in de bloedbaan. Bij vitamine C toediening daalde het mucoproteïdengehalte van het serum weer snel tot de norm.

De uitscheiding van de mucoproteïden met de urine bleek bij scheurbuik ook verhoogd (490a).

Bij vitamine C-deficiëntie wordt, volgens Wolfsbach, in plaats van dentine en bot, een vloeibaar materiaal gevormd, dat na toediening van vitamine C snel de gelvorm aanneemt, dus een hogere polymerisatiegraad krijgt.

Het mucoproteïdengehalte van het serum is dus een graadmeter voor de polymerisatiegraad van de grondsubstantie. Ook bij infecties en tumoren zijn deze serummucoproteïden verhoogd, en wel, waarschijnlijk, door een depolymerisatie van de grondsubstantie.

Richardson (428) vond bij vitamine C-deficiëntie een verminderde metachromatische kleurbaarheid van de grondsubstantie met toluidineblauw, en hij meent dus, evenals Slack, dat bij scheurbuik de synthese der chondroitinesulfaten verminderd is.

Stry (490a) vond in de grondsubstantie van de aorta ook een verminderd gehalte aan mucopolysacchariden bij scheurbuik, alsook een verminderde kleurbaarheid, zowel met toluidineblauw als met P.A.S.

Williams (545) vond bij scheurbuik, zowel bij de door intradermale injecties van carrageen verwekte ontsteking, als bij gewone wonden, bij caviae en ratten, een normale infiltratie met fibroblasten, en toeneming van de grondsubstantie, doch de gewoonlijk hierna optredende vorming van collageenvezels bleek ernstig gestoord. De trabekelvorming in de botten bleek ook irregulair, evenals de verkalking van het kraakbeen, terwijl er geen duidelijk verhoogde afbraak van collageen plaats vond.

Het in neutraal zout of zuur oplosbare, en ook het niet oplosbare collageen, bleken duidelijk te zijn verminderd.

Martin (364d) vond bij de experimenteel verwekte scheurbuik een duidelijke afneming van de uitscheiding van hydroxyproline met de urine per 24 uur, welke weer normaal werd na toediening van vitamine C.

Samenvattend is er dus bij scheurbuik naar alle waarschijnlijkheid een blokkade in de rijping van collageen tussen de primitieve voorloper en het tropocollageen, en eveneens een verminderde productie van MPS en een verminderde polymerisatie van de grondsubstantie.

KOPERGE BREK

Bij verscheidene dieren zagen *O'Dell* (114), en ook *Carnes* (104e), bij kopergebrek de volgende veranderingen optreden:

A. De botten bleken fragieler dan normaal.

B. Er ontstonden bloedingen door dissecties, vooral in de grote vaten, en wel speciaal in de aorta vlak voorbij de boog, doch ook in de arteria pulmonalis en de aa. coronariae. De wand dezer vaten bleek verdikt. Er bestond een disruptie en een fragmentatie der elastische lamellen, die wijd uiteen lagen, door de ophoping ertussen van een materiaal dat zich groen kleurde met de Gomorritrichrome methode, en dus waarschijnlijk collageen of een van zijn voorlopers was. *Carnes* vond metachromatisch P.A.S.-positief materiaal tussen de lamellen, en dacht aan een afwijking in het elastisch bindweefsel.

C. Abdominale herniae.

D. Neurologische verschijnselen, o.a. verlammingen.

Het is interessant waar te nemen dat, ook bij kopergebrek, een beeld ontstaat dat lijkt op lathyrisme.

Helaas is over de pathogenese van de afwijkingen hierbij nog niets bekend.

HET HYDROXYPROLINE

Na alles wat tot nu toe besproken werd, lijkt ons nu het meest geschikte mo-

ment aangebroken om te zien waar het hydroxyproline in de urine eigenlijk vandaan komt en wat een verhoging van de uitscheiding ervan met de urine dus zou kunnen beduiden. De meningen over de herkomst van het HOPR in de urine zijn nog zeer verdeeld. Wij zullen eerst de bekende feiten weergeven en vervolgens hierna trachten tot een conclusie hieromtrent te komen.

Hydroxyproline en groei

Ziff (556) vond, in 1956, dat groeiende kinderen een hogere HOPR-uitscheiding met de urine per 24 uur hebben dan volwassenen, en dat slechts groeiende kinderen een lagere uitscheiding hebben dan normale kinderen. Hij vond bij zestien normale kinderen van vijf tot veertien jaar, namelijk vijftien jongens en één meisje, een gemiddelde uitscheiding van 63,7 mg per etmaal met een variatiebreedte van 38,4–126,3 mg, zowel volgens de methode van Wiss als volgens die van Troll of die van Keston.

Ook jonge ratten en caviae hebben een hogere uitscheiding van HOPR per etmaal dan volwassen dieren, en verscheidene onderzoekers toonden een relatie aan tussen de mate van groei en de hoeveelheid oplosbaar collageen bij dieren (Gross 1958, 79E en Kao 1959).

Ziff vond, dat het HOPR in vrije vorm slechts twee tot drie procent vormde van de totale hoeveelheid HOPR, die per 24 uur werd uitgescheiden, zowel bij kinderen als bij volwassenen.

Bij kinderen berekende hij, dat het HOPR 6,25 procent bedroeg van het totaal aan aminozuren dat per 24 uur wordt uitgescheiden, en dit percentage is vier maal zo hoog als dat bij volwassenen.

Jasin (250) vond eveneens, dat de HOPR-excretie evenredig is met de groei. Hij bepaalde hiertoe de 24-uurs uitscheiding van HOPR zowel absoluut als per vierkante meter lichaamsoppervlak, daar hij van mening is, dat het lichaamsoppervlak een betere maat is voor de groei en de hoeveelheid oplosbaar collageen dan het lichaamsgewicht.

Daar het lichaamsoppervlak, speciaal tijdens de perioden van snelle groei, namelijk van 0–1 jaar en boven de 10 jaar bij jongens, en boven de 12 jaar bij meisjes, snel toeneemt, koos Jasin de volgende groeperingen: (tabel no. 19). Hij bepaalde de HOPR-uitscheiding volgens de methode van Prockop (414).

Er bleek dus, als men de HOPR-excretie bepaalde in mg/m^2 , geen overlapping te bestaan tussen de volwassenen en de kinderen in enige leeftijdsgroep, en bovendien bleken de hoogste excretiewaarden te worden gevonden in de leeftijdsgroepen van 0–1 en 10–14 jaar, waarin de snelste groei plaats heeft.

Tabel 19 Gemiddelde hydroxyproline-excretie bij normalen op verschillende leeftijden (Jasin (250))

Groep	Aantal	Lichaamsoppervlak in m ²	HOPR gemiddeld in mg per 24 uur	Variatie	HOPR gemiddeld in mg per 24 uur per m ²	Variatie
<i>Gemiddelde HOPR-excretie bij normale volwassenen</i>						
Poliklinische	12	1,49–2,19	32,9	14,5–54,6	18,1	9,3– 30,6
Gehospitaliseerden	11		34,7	19,3–59,1		
<i>Gemiddelde HOPR-excretie bij normale kinderen</i>						
		leeftijd				
Poliklinische	7	0– 1 j	0,20–0,39	32,7	17,6– 43,0	102,2
	21	1–10 j	0,44–1,30	49,0	14,9–150,0	66,1
Gehospitaliseerden	9	0– 1 j	0,25–0,45	31,2	21,3– 53,2	95,1
	23	1–10 j	0,49–1,24	47,7	24,0–102,2	63,1
	12	10–14 j	0,99–1,64	103,7	67,0–169,0	80,5

Tabel 21 Invloed van 25 gram gelatine op de serum- en urinewaarden van hydroxyproline (Prockop 417B))

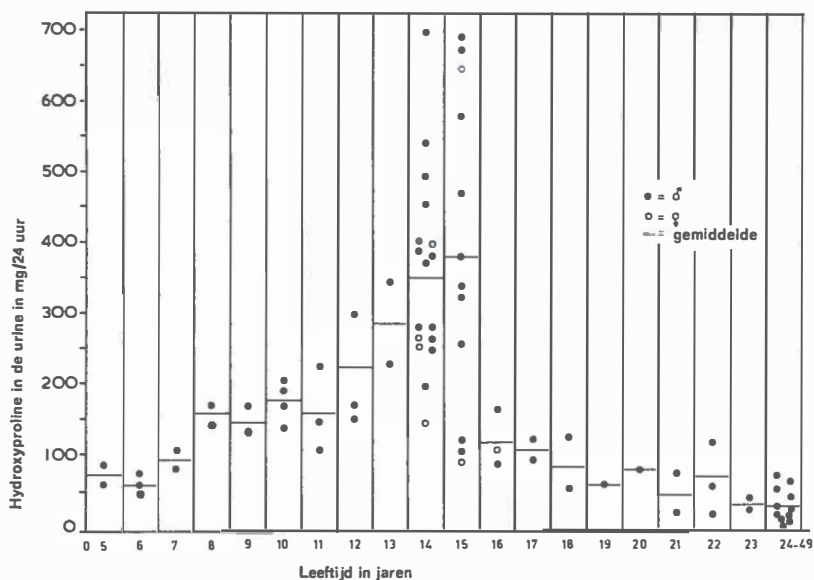
Patiënt	Tijd	Vrij HOPR in serum per ml	Peptidevorm in serum per ml	Basale excretie	Basale clearance
23 j	nuchter na 2 uur	1,2 µg 23 µg	1,3 µg 13 µg	vrij 1 µg per ml 348 en 317 µg per ml	vrij 1,0 ml/min 17 en 18 ml/min
50 j	nuchter na 2 uur	1,6 µg 23 µg	1,0 µg 29 µg	peptide 35 en 36 µg per ml 1140 en 1410 µg per ml	peptide 25 en 26 ml/min 70 en 102 ml/min

Ook Jones (259F), die de HOPR-uitscheiding met de urine bestudeerde bij 80 normalen van 5-50 jaar, vond een duidelijke samenhang tussen de grootte van deze uitscheiding en de groei. Hij onderscheidt vijf groeiperioden, namelijk:

- een langzame van 2- 6 jaar,
- een gestadige van 6-12 jaar,
- een versnelde van 12-14 jaar,
- een maximale van 14-16 jaar,
- een afnemende van 16-20 jaar,

en dit komt in zijn tabel (20) goed tot uiting.

Tabel 20 *Hydroxyproline-uitscheiding in de 24-uurs urine bij 80 normale personen van 5 tot 49 jaar zonder dieet*



Hydroxyproline en dieet

Ziff en ook Prockop (417B) vonden, dat het geven van een vleesrijke maaltijd nauwelijks effect had op de 24-uurs excretie van hydroxyproline met de urine. Zij gaven nu dieren, die op HOPR-arm dieet (minder dan 100 mg HOPR per dag met vooral weinig vis, vlees en gelei) met ruim voldoende calorieën en vitaminen stonden, verschillende toegiften en vonden het volgende (fig. 30): Bij het geven van vier gram vrij HOPR of PR (proline) in één, twee of vier doses op drie achtereenvolgende dagen, trad geen noemenswaardige stijging op van de totale HOPR-excretie, doch wel een sterke stijging van de uitscheiding van het vrije HOPR.

Twaalf gram HOPR extra gaf nog een sterker effect op de excretie van het vrije HOPR, doch had eveneens geen effect op de uitscheiding der HOPR-peptiden.

Bij het geven van een mengsel van aminozuren, die in gelatine zitten, trad geen stijging op van de uitscheiding van HOPR-peptiden.

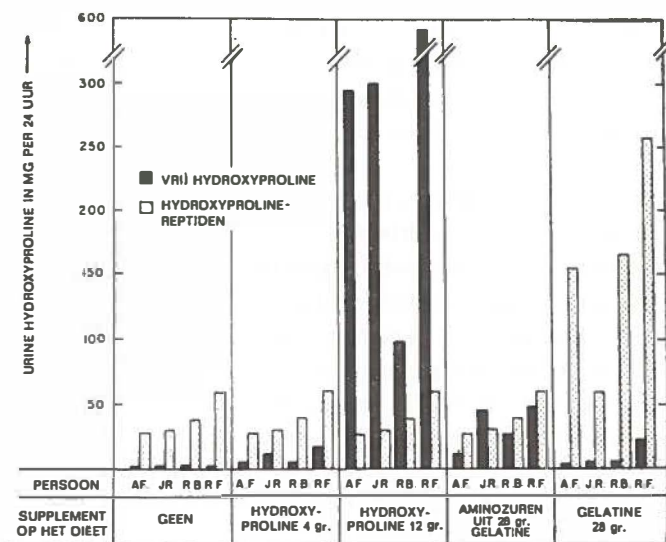


Fig. 30 Invloed van het gebruik van hydroxyproline en gelatine op de uitscheiding van vrij hydroxyproline en hydroxyproline-peptiden.

Vijf gram gelatine gaf geen verhoogde uitscheiding van de vrije of de gebonden vorm van HOPR.

28 gram gelatine gaf een $2\frac{1}{2}$ -voudige stijging van de uitscheiding van het vrije HOPR en een vier- tot vijfvoudige stijging van de HOPR-peptidenuitscheiding, doch de hoeveelheid HOPR die nu meer werd uitgescheiden, bedroeg slechts 2,5 procent van de hoeveelheid HOPR in de 28 gram gelatine (4 gram HOPR).

100 gram gelatine gaf nog een duidelijker verhoging van de HOPR-uitscheiding van de beide fracties.

Vier gram HOPR met een mengsel van de aminozuren, die in gelatine zitten, gaf een hogere uitscheiding van vrij HOPR dan optrad met vier gram HOPR alleen.

Vier gram HOPR samen met gehydrolyseerde caseïne, met acht gram proline

of met glutaminezuur, gaf ook een hogere excretie van het vrije HOPR dan optrad met vier gram HOPR alleen. De uitscheiding der HOPR-peptiden bleef echter ongewijzigd door deze combinaties.

Het geven van alleen glutaminezuur of gehydrolyseerde caseïne deed niets. Patiënten met het syndroom van Marfan reageerden op al deze diëten als normalen.

Dat het geven van proline of glutaminezuur een verhoging van de HOPR-excretie geeft, kan volgens Prockop (417B) liggen aan een competitie-effect van deze stoffen bij de terugresorptie van HOPR in de tubuli.

Schäfer (487c) vond bij een congenitale afwijking in de prolinestofwisseling, waarbij het serumproline te hoog is, een verhoogde 24-uurs excretie van HOPR en glycine met de urine, hoewel de serumspiegels voor deze twee stoffen normaal waren.

Hij zoekt de verklaring hiervoor in het feit, dat ook bij normalen het tubulaire transportsysteem van deze drie aminozuren in de nier gemeenschappelijk is, en de nier dus, als zij veel proline aangeboden krijgt en uitscheidt, ook minder hydroxyproline en glycine terugresorbeert, zoals ook uit het intraveneuze geven van proline aan normale personen bleek.

Scriver (490D) vond hetzelfde, doch het bleek hem tevens, dat *a.* de verhoogde uitscheiding van hydroxyproline en glycine met de urine bij het geven van een proline-infuus niet gepaard ging met een verhoging van de serumwaarden voor deze twee stoffen; *b.* de typische aminoacidurie, die beperkt bleef tot deze drie aminozuren, pas optreedt tegen dat de T_m voor proline bereikt was. Waarschijnlijk wordt dus proline het gemakkelijkst door de tubulus getransporteerd, en pas als aan dit transport te hoge eisen gesteld worden (in de buurt van de T_m), worden de andere twee aminozuren minder teruggeresorbeerd. Bij het geven van een hydroxyproline-infuus trad ook een verhoogde uitscheiding van deze drie aminozuren met de urine op. Summer (486) vond bij een belasting van kinderen met proline per os wél een verhoging van het serumhydroxyproline-gehalte.

Prockop (417b) onderzocht bij twee normale vrouwen (op een HOPR-arm dieet) de plasmaspiegels en de excretie van zowel vrij als gebonden (peptidevorm) HOPR (bepaald volgens eigen methode (414)) vóór en na een gift van 25 gram gelatine, en vond (tabel 21):

Ofschoon de hoeveelheden gebonden en vrij HOPR in het serum basaal vergelijkbaar waren, werd veel meer HOPR in peptidevorm uitgescheiden, zowel nuchter als twee uur na de gelatine; dus ligt de clearance van HOPR-peptiden hoger dan die van het vrije HOPR.

Het geven van een HOPR-arm dieet gedurende drie tot zes weken gaf geen daling van de HOPR-excretie per 24 uur, en deze daling trad evenmin op als direct in aansluiting hierop nog drie dagen lang een eiwitarm hydroxyproline-

loos dieet gegeven werd, hoewel de rest N- en de totale aminozuuruitscheiding hierbij daalden. Ook vasten heeft geen invloed op de HOPR-excretie.

Meilman (364h) beschouwt het hydroxyproline, daar het, behalve voor een klein percentage in elastine, in geen ander lichaamseiwit gevonden wordt dan in collageen, in vivo als een label voor het collageen. Bij afwezigheid van exogene bronnen als gelatine of een collageenrijk dieet, scheiden mensen een min of meer constante hoeveelheid HOPR uit, en wel voornamelijk in de peptidevorm. Het vrije HOPR vormt, zelfs bij een grote „intake” ervan, nooit meer dan een paar procent van het totaal uitgescheiden HOPR.

Op een dieet vrij van hydroxyprolinebronnen is, volgens *Meilman*, de hoeveelheid HOPR in de urine evenredig met de, bekend lage, „turnover rate” van collageen.

Een hoge uitscheiding van hydroxyproline wordt gevonden bij het syndroom van Marfan, bij kinderen, in gevallen van verbranding, hyperparathyreoidie, de ziekte van Paget en acromegalie, en soms bij thyreotoxicose, terwijl de gemiddelde uitscheiding, vooral van het vrije HOPR, ook verhoogd zou zijn bij osteoporose (314F).

Een lage uitscheiding vindt men bij allerlei vormen van slechte groei, bijvoorbeeld het cretinisme, de hypofysaire dwerggroei en het syndroom van Hurler, en bij de Sheehan.

Samenstelling van de hydroxyprolinepeptiden

Men weet nog weinig van de samenstelling en het aantal van de hydroxyprolinepeptiden en hun variaties bij ziekten.

Wij geven hierover nu de literatuurgegevens:

Westall (536) toonde in de urine met papier- en kolomchromatografie een peptide aan, dat gelijke hoeveelheden HOPR en PR bevatte.

Mechanic (1960) identificeerde twee peptiden, die respectievelijk (HOPR 4, PR 4, glutamine) en HOPR (HOPR, PR 3, glutamine 9) bevatten.

Biserte (45) vond het diketopiperazine van proline-hydroxyproline bij rachitis-kinderen en dacht, dat dit bij de isolering ontstond door een cyclisatie van het dipeptide: HOPR — PR.

Kibrick vond met de chromatografie, gebaseerd op het principe der ionenuitwisseling, in de urine van vijf personen steeds vijf pieken. Hij vond de twee peptiden van *Mechanic* niet, doch wel het diketopiperazine van *Biserte*.

Meilman (364h) vond volgens dezelfde methode eveneens vijf pieken van hydroxyprolinepeptiden. Hij ging nu de grootte van de totale HOPR-excretie na, alsook de grootte van deze vijf componenten bij normalen, bij normalen die gelatine extra kregen, bij vrouwen direct post partum (involutie van de uterus) en bij verschillende bindweefselziekten, dit alles bij een HOPR-arm dieet.

Het totaal der HOPR-excretie was alleen duidelijk verhoogd bij patiënten met het syndroom van Marfan, bij welke ze gemiddeld 80 mg per 24 uur bedroeg. Bij alle andere patiënten bleek de uitscheiding 30–60 mg/24 uur, volgens een modificatie van de methode van Neuman en Logan.

Bij het geven van gelatine vond Meilman ook enige verhoging van het vrije, zowel als van het gebonden HOPR. Post partum bleek er alleen de eerste dag een verhoging van de totale uitscheiding van HOPR te bestaan.

Het bleek, dat de relatieve grootte der vijf hydroxyprolinepeptiden pieken bij normalen op vrij dieet, bij extra gelatinegift aan normalen, bij patiënten met L.E., sclerodermie, het syndroom van Hurler, reumatoïde arthritis, bij gravidæ direct post partum en ook bij patiënten met het syndroom van Marfan, identiek was. Er bestond dus slechts een kwantitatief verschil in de grootte van alle pieken bij de verschillende groepen.

De gevonden pieken werden als volgt geïdentificeerd:

Piek A is het diketopiperazine van proline en hydroxyproline (een kunstproduct).

Piek B bevat slechts vrij hydroxyproline.

Piek C; hiervan is de samenstelling nog onbekend.

Piek D bevat in ieder geval HOPR en glutamine.

Piek E is HOPR + PR, en hieruit ontstaat bij de scheidingsprocedure dinerdaad vrijwel zeker *piek A*.

Piek F is een verbinding van HOPR — PR en glycine.

Van de beschreven pieken komen E en F zeker in collageen voor.

Prockop (417D) vond bij zijn proeven in de urine (zie pag. 179) drie soorten hydroxyprolinepeptiden met een halfwaardetijd van respectievelijk 1,5 en 50 dagen. Waarschijnlijk komen de eerste twee uit het oplosbare collageen, en de laatste uit het onoplosbare.

Inderdaad was na vijftien uur de specifieke activiteit van de urine te vergelijken met die van oplosbaar, en na 28 dagen met die van onoplosbaar collageen. Na vier weken kon deze specifieke activiteit in de urine nauwelijks meer uit het oplosbaar collageen komen, daar de specifieke activiteit daarin zeer laag was. De relatieve bijdragen van het oplosbare en het onoplosbare collageen aan de specifieke activiteit in de urine zijn uit te drukken in de formule:

$$f_1 X_1 + f_2 X_2 = X_3,$$

als f_1 de fractionele bijdrage van het oplosbare collageen aan het HOPR in de urine is, f_2 die van het onoplosbare, en X_1 , X_2 en X_3 de specifieke activiteiten van het oplosbare en het onoplosbare collageen in urine zijn. Uiteraard is $f_1 + f_2 = 100$. Na 28 dagen betekent dit, dat ongeveer 70 procent van het HOPR in de urine uit onoplosbaar collageen komt.

HYPOTHESEN

Welke zijn nu de verschillende opvattingen over de oorsprong van het hydroxyproline in de urine?

De belangrijkste zijn wel:

A. Dat het voornamelijk uit het dieet komt.

B. Dat het voornamelijk van collageenafbraak komt.

C. Dat het voornamelijk afkomstig is uit het oplosbaar collageen en dat de grootte van de excretie dus evenredig is met de opbouw van collageen.

Vóór *A* pleiten de gegevens van Ziff (556) en Prockop (417a) over de verhoging van de HOPR-uitscheiding bij het geven van 28 gram gelatine.

Tegen *A* pleit sterk, dat de HOPR-excretie ongewijzigd blijft bij vasten en na drie tot zes weken hydroxyproline-arm dieet, en zelfs als hierna nog drie dagen hydroxyprolineloos, eiwitarm dieet gegeven wordt (288a). Bovendien pleit de zeer constante HOPR-excretie bij grote groepen normale personen zonder dieet hier ook sterk tegen.

Er is ook geen diurnale variatie in de HOPR-excretie, noch enige verandering hierin bij dehydratie of hyperhydratie, zelfs niet bij een drievoudige verandering van het urinevolume, en de HOPR-excretie is eveneens onafhankelijk van factoren die de uitscheiding van andere aminozuren beïnvloeden.

Vóór *B* en *C* pleit, dat Meilman (364h) in de urine minstens twee HOPR-peptiden vond, die ook in collageen voorkomen. De produkten die in vivo ontspringen aan het lichaamscollageen, zijn echter helaas niet te onderscheiden van die welke in de urine komen uit voedselgelatine of collageen.

Ook de proeven van Stetten (481) pleiten ervoor, dat het merendeel van het HOPR in de urine afkomstig is uit het lichaamscollageen, daar het HOPR uit het dieet vrijwel niet geïncorporeerd wordt in het collageen, en toch bijna alle HOPR in het lichaam uitsluitend in dit collageen voorkomt (417a).

ad B. Als het urine-HOPR van de collageenafbraak afkomstig is, zijn er drie factoren die de HOPR-excretie kunnen beïnvloeden, namelijk:

- a. de clearance van de nieren;
- b. de mate van afbraak van het totaal aan HOPR tot ureum en CO_2 ;
- c. de mate van collageenafbraak.

ad a. Er zijn geen tekenen die erop wijzen dat variaties in de clearance een belangrijke rol spelen bij het bepalen van de grootte van de HOPR-excretie.

Bij kinderen is deze vier tot vijf maal zo hoog als bij volwassenen (556), terwijl toch de totale aminozuuruitscheiding bij kinderen lager is. Bij het syndroom van Marfan gaat de verhoogde HOPR-uitscheiding samen met een normale totale aminozuuruitscheiding.

ad b. Van de mate van omzetting van HOPR (peptiden) in ureum en CO_2

is nog weinig bekend. Bij de proeven van Stetten (481) met het geven van radioactief HOPR bleek, dat veel N15 in het urine-ureum en -ammoniak teruggevonden wordt. Prockop (417D) denkt, dat onoplosbaar collageen bij zijn afbraak voor het grootste deel in de urine komt als CO₂ en ureum, en slechts voor een klein deel als hydroxyproline (fig. 31). Volgens hem komt het hydroxypro-

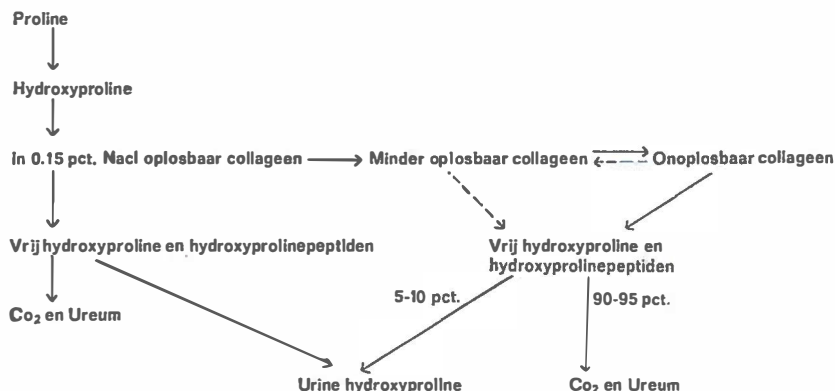


Fig. 31 Hydroxyprolinestofwisseling

line in de urine dus zowel uit het oplosbare als uit het onoplosbare collageen. Er zijn dus grote veranderingen in de collageenafbraak nodig, voordat dit zich verraaft door een verhoogde HOPR-uitscheiding met de urine. Men denke bijvoorbeeld aan de involuerende uterus met normale HOPR-uitscheiding met de urine.

ad c. Dit laatste verwaarlozend, kwamen Prockop en Sjoerdsma (417a) tot de conclusie, dat de HOPR-excretie evenredig is met de collageenafbraak, waarvoor nog zou pleiten dat beide afnemen met de leeftijd. Ook de verhoogde uitscheiding van hydroxyproline bij hyperparathyreoidie, botmetastasen en Paget pleiten hier volgens sommigen voor.

Tegen *B* zou volgens enige auteurs pleiten, dat bij ziekten waarbij door sommigen een verhoogde afbraak van collageen aangenomen wordt, zoals de collageenziekten en osteoporose, de HOPR-excretie normaal is.

ad C. Ziff (556) dacht, ter verklaring van de hogere excretie van HOPR bij kinderen ten opzichte van die bij volwassenen, aan de volgende mogelijkheden:

- Bij kinderen is er een relatief grote pool van hydroxyprolinepeptiden, die gereed ligt voor de collageensynthese, dus een pool van collageenvoorlopers.
- Bij kinderen is er een relatief grote hoeveelheid oplosbaar collageen. De verhoogde excretie zou dan hydroxyprolinepeptiden kunnen betreffen, die be-

trokken zijn bij het metabolisme van deze oplosbare, en dus waarschijnlijk circulerende, metabool actieve vorm van collageen.

Tegen de eerste hypothese zou pleiten, dat bij de synthese van eiwitten in het lichaam een pool van peptiden als voorlopers niet bekend is. Dat een eiwitarm dieet, met als gevolg een vermindering van de eiwitsynthese, geen verandering geeft van de HOPR-excretie, kan ook aangevoerd worden tegen de hypothese dat het HOPR in de urine afkomstig is van een pool van hydroxyprolinepeptiden.

Vóór de tweede hypothese van Ziff pleit zeer veel, nl.:

a. De toegenomen HOPR-excretie bij versterkte groei (kinderen, acromegalie, toediening van GH of TSH) en de afgenomen HOPR-excretie bij verminderde groei of Sheehan.

Het lijkt onwaarschijnlijk, dat renale factoren hierbij een rol spelen, omdat de verhouding renal clearance/filtration rate per eenheid lichaamsoppervlak laag is in de eerste levensjaren, om kort daarna de volwassen waarde te bereiken en dan constant te blijven. Hoewel een invloed van GH en TSH op de nierfunctie bekend is, lijkt het niet logisch hierin de verklaring te zoeken.

b. De verhoogde uitscheiding van HOPR bij de actieve sclerodermie (444A) en de Paget (133h) met hun verhoogde botaanmaak.

c. De verhoogde HOPR-excretie bij hyperparathyreoidie of bij injecties met parathyreoïdextract bij normalen.

Dat patiënten zonder botlaesies een normale HOPR-uitscheiding hebben, bewijst dat het collageen de bron van de vermeerderde uitscheiding is.

De HOPR-excretie loopt parallel met de toeneming van de alkalische fosfatase in het serum, welke wijst op een verhoogde osteoblasten- en mogelijk ook fibroblastenactiviteit, en dus op collageenvorming.

Dull (133a) vindt de bepaling van de HOPR-excretie per 24 uur op een vlees- en gelatinevrij dieet een even gevoelige index voor de collageen „turnover” als de calciumbalans.

d. Dezelfde correlatie tussen verhoging van de HOPR-excretie en verhoging van de alkalische fosfatase wordt ook gevonden bij de vitamine D-deficiëntie en bij de vitamine D-deficiënte rachitis (288a).

Kibrick (288g) bepaalde bij negen patiënten met pseudohypertrofische spierdystrofie (een progressieve aandoening die meestal op het vijfde jaar begint en waarbij veel spierweefsel vervangen wordt door bindweefsel en vet, dus met flinke toename van collageen) de HOPR-uitscheiding met de 24-uurs urine, en vond deze steeds verminderd, evenals bij twee patiënten met facioscapulohumerale spierdystrofie. Hoe dit te interpreteren, is ons nog niet duidelijk.

Er zijn nog te veel onduidelijke punten om tot een zekerheid te komen, en één bepaald gegeven als de verhoogde HOPR-uitscheiding bij de hyperparathyreoidie wordt als uitgangspunt gebruikt voor tegenovergestelde redenerin-

gen. Vaak zullen ook een verhoogde botaanmaak en -afbraak hand in hand gaan.

e. Bij scheurbuik is er een verminderde collageenvorming en geen verhoogde collageenafbraak. De alkalische fosfatase en de HOPR-excretie zijn laag. Het blok ligt hier vóór het oplosbaar collageen.

f. Bij het lathyrisme, waar het blok voorbij het oplosbaar collageen ligt, is dit laatste dus vermeerderd en vinden wij ook een verhoogde HOPR-uitscheiding.

Alles bijeen genomen, lijkt de theorie, dat de grootte van de hydroxyproline-uitscheiding per 24 uur met de urine voornamelijk bepaald wordt door de hoeveelheid oplosbaar, metabool actief collageen, het meest voor de hand te liggen en sterk te staan. Wij zullen dus bij toestanden met een verhoogde HOPR-excretie, als het syndroom van Marfan, de verklaring moeten zoeken in een toename van de hoeveelheid oplosbaar collageen.

GEVONDEN BIOCHEMISCHE AFWIJKINGEN BIJ HET SYNDROOM VAN MARFAN

A. Afwijkingen in de mucoproteïden

Bacchus (21) onderzocht zes patiënten uit één familie, die allen een arachnodactylie, slechte spierontwikkeling, een hoog gehemelte en oogafwijkingen hadden. De laatste werden niet nader omschreven, en over cardiovasculaire afwijkingen en het vóórkomen van het syndroom in de familie werd niets vermeld. De serum-mucoproteïden werden bepaald volgens de methode van Popper, welke gebaseerd is op die van Winzler.

Alle bepalingen werden in duplo verricht.

Bij 22 normale personen vond hij hiermee een gemiddelde waarde van $96 \pm 6,2$ mg per 100 ml, en bij de zes patiënten een van $65,0 \pm 4,7$. Volgens de methode Popper vonden anderen als normaalwaarde 57–66 mg per 100 ml bij in totaal 31 personen. De bij normale personen gevonden waarden liepen bij de bepalingen van *Bacchus* uiteen van 92 tot 120 mg per 100 ml, hetgeen ook Popper constateerde.

Daar vitamine C de fibroblastenactiviteit en de vorming van bindweefsel stimuleert, gaf *Bacchus* aan drie normale personen 400 mg vitamine C per dag gedurende zes dagen, en aan een vergelijkbare groep niet.

Het serum-mucoproteïdengehalte bij normalen bleek door deze vitamine C-toediening niet te veranderen.

Vier van de bovengenoemde patiënten gaf hij dezelfde dosis vitamine C bij het dieet, en de twee overigen niet. Het bleek nu, dat er een significante daling

van het, toch reeds lage, serum-mucoproteïdenghalte optrad bij deze patiënten door het geven van deze dosis vitamine C. Bacchus verklaring hiervoor is, dat door de vitamine C toediening de fibroblastenactiviteit gestimuleerd wordt, waardoor meer mucoproteïden naar het bindweefsel zouden gaan.

Persoonlijk lijkt het ons meer voor de hand liggend om aan te nemen, dat bij vitamine C-toediening de polymerisatiegraad van het bindweefsel stijgt, waardoor minder mucoproteïden van hieruit naar het serum zullen gaan.

Bacchus (22) herhaalde later deze experimenten. Hij bepaalde nu weer het serum-mucoproteïdenghalte bij zes patiënten, en wel bij vier, van wie twee met een lensdislocatie, uit de eerste serie van zes, en ook nog bij een jongen van achttien met de typische habitusafwijkingen, een lensdislocatie, een zeer luide systolische soufflé langs de linker sternaalrand, alsook bij een vrouw van 34 jaar met de typische habitusafwijkingen en een aneurysma der sinus Valsalvae, zonder lensdislocatie. Bij beiden kwam het syndroom niet in de familie voor.

Het serum-mucoproteïdenghalte werd weer bepaald met de methode van Popper, het hexosegehalte hiervan met de orcinolreactie, het fucosegehalte met de methode van Dische, het neuraminezuurgehalte met de difenylaminoreactie, en het serumgehalte aan zure mucopolysacchariden met de methode Bollet (48). De serum-mucoproteïden werden ook chromatografisch bepaald met behulp van diaethylamino-ethylcellulose.

Bacchus vond nu bij vijf patiënten een serum-mucoproteïdenghalte van $68,0 \pm 5,5$ mg per 100 ml, en bij 40 normale personen een van $94,0 \pm 3,0$ mg per 100 ml. Het verschil was statistisch significant. Ook de serumwaarden van hexosen, hexosamine, neuraminezuur en fucose waren significant lager bij zijn patiënten dan bij normalen (tabel 22), doch vormden een normaal percentage van de mucoproteïden, dus bestaat er geen kwalitatief verschil.

Tabel 22. Seromucoidbestanddelen bij het syndroom van Marfan en controles (Bacchus (22))

Bepaling	Controles (N = 8)		Marfan (N = 5)	
	mg per 100 ml	als pct. v. totaal serum MP	mg per 100 ml	als pct. v. totaal serum MP
Seromucoid	$94,0 \pm 3,0$		$68,0 \pm 5,5$	
Seromucoidhexose	$7,5 \pm 0,5$	7,9	$4,8 \pm 0,25$	7,1
Seromucoidhexosamine	$9,2 \pm 0,029$	10,0	$6,8 \pm 0,059$	10,0
Seromucoidsialic acid	$4,2 \pm 0,004$	4,7	$3,1 \pm 0,012$	4,6
Seromucoidfucose	0,46	0,5	0,17	0,25

Het gemiddelde niveau der serum-mucopolysacchariden (voornamelijk bestaande uit chondroitinesulfaten) bij tien controles was $147 \pm 12, 4$ µg/100 ml

en bij vijf patiënten $374 \pm 21,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Ook dit verschil was statistisch significant, doch zijn normaalwaarden liggen aanzienlijk lager dan die van Bollet zelf. Met chromatografie werden in de mucoproteïden drie fracties gevonden, zowel bij normalen als bij de patiënten.

Een bezwaar is, dat Bacchus zo weinig klinische gegevens verstrekke over zijn patiënten, dat moeilijk valt uit te maken of deze allen met zekerheid leden aan het syndroom van Marfan. Tevens is het tegen de verwachtingen in, dat een daling van de serumspiegel van mucoproteïden gepaard gaat met een stijging van die der mucopolysacchariden.

J. James en T. Leeming vonden bij 46 patiënten van McKusick met het syndroom van Marfan geen afwijkingen in het serum-mucoproteïdegehalte ten opzichte van controles (364F), en Lehman (294) bij zes patiënten evenmin.

B. Afwijkingen in de zure mucopolysacchariden

Bacchus vond dus een verhoging in het serumgehalte hiervan. Bossers (79J) vond geen afwijkingen in dit serumgehalte, bepaald, via papierelektroforese met koolhydraatkleuring, bij acht patiënten.

Berenson (38) ging de 24-uurs uitscheiding met de urine na van mucoproteïden en zure mucopolysacchariden bij normalen en bij vijf patiënten met het syndroom van Marfan.

Hij verkreeg uit de urines van de patiënten een grof mengsel van mucoproteïden en zure mucopolysacchariden door dialyse (scheiding van cristalloïden en colloïden door dialyse door een semipermeabele membraan), filtratie, concentratie bij 80°C (eliminatie van bij hitte neerslaand eiwit) en precipitatie met alcohol. Dit met water extraheerbaar mengsel (150–250 mg per 24 uur) bestond voor zes procent uit stikstof, drie procent uit „uronic acid”, negen procent uit hexosamine en zeven procent uit neuraminezuur.

Ofschoon kleine verschillen bestonden, in de analyse van het grove mengsel, tussen de patiënten en normalen, kan toch wel gezegd worden, dat patiënten met het syndroom van Marfan een sterk (20–40 maal) toegenomen uitscheiding van zure MPS per 24 uur hebben.

Een elektroforetische scheiding der MPS toonde de aanwezigheid van twee stoffen met verschillende loopsnelheden aan, lijkend op die van hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Dit laatste werd geanalyseerd als zijnde chondroitinesulfaat A of C (79C).

Later (55a) vond Berenson, dat het grove mengsel van MP en zure MPS vooral bestond uit chondroitinesulfaat A en C, en verder uit sporen hyaluronzuur, heparitinesulfaat, en waarschijnlijk ook chondroitinesulfaat B.

In 1965 vond hij bij zeven patiënten met het syndroom van Marfan een twee-

tot viervoudige toename van de uitscheiding van mucopolysacchariden, die normaal 5–10 mg/24 uur bedroeg. Zowel bij normalen als bij de patiënten met het syndroom van Marfan vormden de chondroitinesulfaten A, B en C het merendeel van de uitgescheiden MPS, terwijl hij kleinere hoeveelheden chondroïne, heparitinesulfaat en keratosulfaat vond (79P).

De uitgescheiden hoeveelheden zure MPS zijn echter volgens hem veel kleiner dan die bij het syndroom van Hurler waarbij de uitscheiding tien maal te hoog is, zodat een kwalitatieve test als die van Berry (41), welke bij het syndroom van Hurler vaak positief uitvalt, waarschijnlijk voor het syndroom van Marfan niet bruikbaar is (79C).

K. Meyer (364 en 364I) onderzocht bij drie patiënten met het syndroom van Marfan, mannen van respectievelijk 20, 33 en 44 jaar, het ribkraakbeen met als controles drie normale mannen van 23–40 jaar. De totale MPS-fractie die geïsoleerd werd, bleek elf tot twaalf procent van het drooggewicht van het kraakbeen te zijn bij de patiënten met het syndroom van Marfan, en zestien tot achttien procent bij de controlepersonen. Bij de patiënten met het syndroom van Marfan bestonden de MPS uit chondroitinesulfaat C en keratosulfaat in een verhouding 1:1, en bij de controlepersonen was deze verhouding 2,5:1. In de nucleus pulposus is bij normalen deze verhouding ook 1:1, dus dezelfde als die in het kraakbeen bij de patiënten met het syndroom van Marfan.

Normaliter zien wij bij de veroudering van ribkraakbeenderen:

- a. een geleidelijke afneming van het totaal MPS-gehalte;
- b. een relatieve toeneming van keratosulfaat t.o.v. chondroitinesulfaat, zodat op 60 jaar de verhouding 1:1 wordt;
- c. een vervanging van CH4-sulfaat door CH6-sulfaat. Het kraakbeen van de patiënten met het syndroom van Marfan verschilde van dat van hun leeftijdsgenoten door a. een lager MPS-gehalte, b. een hoger percentage aan keratosulfaat en c. een behoud van CH4-sulfaat.

Bij onderzoek van de urine vond Meijer geen kwalitatieve of kwantitatieve afwijkingen in de uitgescheiden MPS bij enige patiënten met het syndroom van Marfan.

Hurley (245) vond een normaal hexosaminegehalte in de aorta bij alle vijf patiënten met het syndroom van Marfan bij wie hij dat bepaalde. Hij onderzocht stukjes aorta uit de buurt van een gebied waarin macroscopische laesies bestonden, doch die zelf macroscopisch normaal leken.

Microscopisch vond hij een gegeneraliseerde toename van de grondsubstantie + de locale ophopingen in pseudocysten. Dat het hexosaminegehalte toch normaal is, pleit er volgens hem voor, dat er in werkelijkheid geen verhoging is van het MPS-gehalte, doch een verminderde polymerisatie van de grondsubstantie.

C. Afwijkingen in het hydroxyproline

Sjoerdsma (465) onderzocht de totale uitscheiding van hydroxyproline in de 24-uurs urine bij verschillende groepen personen, met een eigen modificatie van de methode van Wiss en vond hierbij het volgende (tabel 23 en fig. 32).

Tabel 23 Vrij en totaal hydroxyproline in de 24-uurs urine van normalen en patiënten met verschillende ziekten (Sjoerdsma (165))

Groep	Aantal	Geslacht	Leeft.	Tot. HOPR in mg/24 uur		Vrij HOPR in mg/24 uur	
				Gemidd.	Variatie	Gemidd.	Variatie
Normale volwassenen	12	6 m 6 v	18-25	25,1	14,0- 38,7	0,65	0,19-2,16
Verskillende ziekten	37	18 m 19 v	20-77	22,9	11,8- 42,5	0,89	0,26-3,26
Syndroom van Marfan	10	8 m 2 v	17-31	61,6	16,0-106,0	2,9	0,55-9,89
Carcinoïd syndroom	4	9 m 1 v	50-69	34,2	16,4- 42,5	1,1	0,37-3,16
Syndroom van Ehler-Danlos	6	4 m 2 v	24-62	24,9	14,7- 33,9	2,0	0,50-4,7
Argyria	1	1 v	36	80,1	-	5,6	-
Kahler	1	1 v	64	51,2	-	5,0	-
Non-pulmonary hypertrofie osteoarthropathy	1	1 m	27	119,9	-	5,1	-
Osteogenesis imperfecta	4	4 m	6	31,9	14,1- 41,0	0,36	-

In de groep der verschillende ziekten bevonden zich: reumatoïde arthritis, asthma bronchiale, arteriosclerosis, cardiovasculaire ziekten, essentiële hypertensie, colitis ulcerosa, ileitis regionalis, Hodgkin, emfysema pulmonum, sclerodermie, hereditaire cerebellaire ataxie, aneurysma aortae van onbekende oorsprong, obesitas en twee maal een graviditeit.

Het vrije HOPR vormt bij de normale volwassenen slechts 2,4 procent van het totaal aan hydroxyproline, en dit percentage lag bij de patiënten met het syndroom van Marfan slechts iets hoger.

Acht van de tien patiënten met het syndroom van Marfan hadden een dagelijkse excretie die hoger was dan het gemiddelde bij de normale personen (fig. 32).

Toen equivalente hoeveelheden van de gehydrolyseerde 24-uurs urines van twee normalen en van twee patiënten met het syndroom van Marfan papierchromatografisch werden onderzocht, zag Sjoerdsma bij de patiënten veel helderder vlekken voor hydroxyproline dan verwacht werd op basis van de colorimetrische bepalingen.

Hij gaf de patiënten geen HOPR-arm dieet, in tegenstelling tot Ziff (556), die met de methode Prockop een gemiddelde uitscheiding van 21,8 mg HOPR per 24 uur vond bij normale volwassenen, en vier tot vijf maal hogere waarden voor kinderen.

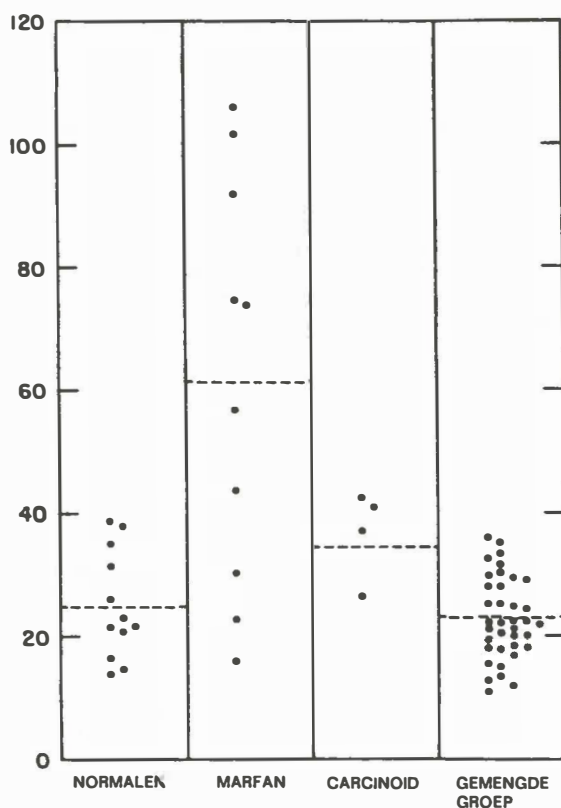


Fig. 32 Uitscheiding van het totale hydroxyproline in mg per 24 uur

De totale hoeveelheid aminozuren, die per 24 uur uitgescheiden werden, waren gelijk bij de normalen en de patiënten met het syndroom van Marfan, dus vormde de verhoogde hydroxyproline-excretie bij de laatsten geen onderdeel van een algemene amino-acidurie.

Bij de „non-pulmonary hypertrofie osteoarthropathy” daarentegen, ging de verhoogde HOPR-excretie samen met een zevenvoudige toename van de totale uitscheiding van aminozuren.

Opvallend was, dat de gemiddelde HOPR-uitscheiding bij de kinderen met

een osteogenesis imperfecta veel lager lag dan de 62,7 mg, die Ziff als gemiddelde 24-uurs uitscheiding bij normale kinderen vond.

Breton (60a) schrijft, dat door Biserte bij acht van zijn patiënten met het syndroom van Marfan constant een verhoogde uitscheiding per 24 uur van een diketopiperazinemengsel van proline en hydroxyproline gevonden werd. Hij vermeldt helaas niet bij hoeveel patiënten zulks werd nagegaan. Ook bij rachitis-kinderen en verschillende andere afwijkingen zou dit voorkomen.

Tabel 24 Hydroxyproline-uitscheiding van patiënten met het syndroom van Marfan en in de leeftijd vergelijkbare controles

Leeftijd	No.	Syndroom van Marfan			No.	Controles	
		Hydroxyproline (mg/24 uur)				Variatiebreedte	Gemiddelde
11	1	260			3	106-242	170
12	1	327			3	172-306	218
13	1	275			2	233-348	290
14	1	512			18	155-696	353
15	3	102	113	209	12	109-684	385
17	2	171	238		2	100-124	112
18	3	85	109	239	2	56-125	91
23	1	131			4	21-61	34
25	1	194			3	37-65	53
33-38	3	122	136	416	5	13-29	23

Lekieffre (314c) vond, volgens de semi-kwantitatieve methode van Biserte, bij alle zes patiënten die hij onderzocht, vijf kinderen onder de elf en één vrouw van 38 jaar, geen of slechts een spoortje vrij hydroxyproline en een duidelijk verhoogde uitscheiding van een diketopiperazinemengsel van HOPR en PR, en na hydrolyse dus duidelijk te grote hoeveelheden proline en hydroxyproline.

Bij toediening per os van hydroxyproline, proline, gelatine, caseïne enz., reageren patiënten met het syndroom van Marfan, zowel voor wat betreft het vrije als het totale HOPR, hetzelfde als normale personen (Prockop 417b).

Ook Lekieffre vond bij twee patiënten met het syndroom van Marfan een verhoogde uitscheiding van HOPR per 24 uur.

Jones (259E) vergeleek de HOPR-uitscheiding met de urine per 24 uur van zeventien patiënten met het syndroom van Marfan tussen 11 en 38 jaar met die van 56 leeftijdsgenoten. De HOPR werd bepaald volgens Prockop (tabel 24). Praeadolescenten en volwassenen hadden allen een duidelijk verhoogde uitscheiding, doch zeven van de tien adolescenten niet. Hij hield als eerste wel rekening

met de leeftijdsinvloed op de HOPR-uitscheiding, doch niet met die van het geslacht, en zijn aantal patiënten is nog te klein voor een statistische waarde van dit onderzoek.

Hoofdstuk XX

EIGEN KLINISCH ONDERZOEK

HET VINDEN VAN DE PATIËNTEN

Voor de doelstellingen van ons onderzoek, welke wij in de Inleiding beschreven, was een der eerste vereisten het vinden van een voldoende groot aantal patiënten. Dit bleek een van de zwaarste taken waarvoor wij ons gesteld zagen. Wij begonnen ermee in 1958 vanuit Eindhoven door binnen een straal van 60 kilometer alle internisten, kinderartsen, cardiologen en oogartsen te vragen ons bij hun patiënten te introduceren. Hierna hebben wij de patiënten opgezocht die op de Interne en Oogheelkundige Kliniek van de Groningse Universiteit bekend waren, althans de weinigen van hen die nog leefden. Als resultaat van al deze inspanningen hadden wij toen zeventien patiënten. Vervolgens hebben wij een grote familie met vele patiënten ontdekt in het oosten van het land, en verwerkten wij de lijst van patiënten, ons verstrekt door de Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid. Ten slotte hebben wij nog door het gehele land heen verspreid patiënten gevonden.

Een speciale localisatie van de verspreide, dus niet in één grote familie vervatte, patiënten in een bepaalde streek van het land hebben wij niet gevonden en lijkt ons ook niet te verwachten.

Ten aanzien van de frequentie van vóórkomen van het syndroom van Marfan is het nog van belang op te merken, dat wij ons onderzoek noodzakelijkerwijs moesten beperken; naar onze overtuiging zijn er dan ook in Nederland minstens vier à vijf maal zoveel patiënten als wij vonden.

Samenstelling van de groep der onderzochte personen

Bij de 247 door ons onderzochte personen bevonden zich naast 122 patiënten, die duidelijk leden aan het syndroom van Marfan en 44 familieleden van dezen ook 81 andere personen bij wie om een of andere reden gedacht was aan het syndroom van Marfan. Uiteraard zagen wij veel meer familieleden, die normaal leken, zonder dat wij deze allen konden onderzoeken.

Slechts door het verzamelen van een maximum aan gegevens bleek het mogelijk, zij het nog steeds moeilijk, de juiste diagnose te stellen.

Onderzoek van de patiënten

Naast een uitgebreide anamnese, zoals gebruikelijk in de Interne Kliniek,

hebben wij bij alle personen die wij onderzochten, een zeer uitvoerige familie-anamnese opgenomen, speciaal gericht op het vóórkomen van het syndroom van Marfan. Ook hebben wij, na het algemeen lichamelijk onderzoek, het voorkomen van de symptomen van het syndroom van Marfan nog apart nagegaan bij de onderzochte personen.

Voor zover mogelijk werd iedere patiënt doorgelicht en verder onderzocht met een thoraxfoto en elektrocardiogram, hoewel zulks, vooral bij het gaan onderzoeken van patiënten op grote afstanden, vaak bijzonder moeilijk of zelfs onmogelijk bleek.

Tevens namen wij enige uitwendige lichaamsmaten, zoals deze aangegeven zijn door Martin (364B), om een objectieve indruk te krijgen van de graad van verlenging der extremiteiten.

Als zodanig maten wij:

Lichaamslengte: De verticale afstand tussen het hoogste punt van de schedel en de grond.

Spanwijdte: De rechtlijnige afstand tussen beide dactylia (punt aan de voorrand van de middenvinger-top, dat bij hangende arm het diepst ligt) bij gestrekte, horizontaal zijwaarts gehouden armen.

Gewicht: Met alleen onderkleding, in kg.

Armlengte: De afstand acromion (het punt aan de zijkant van de processus acromialis van de scapula, dat bij rechtopstaan en afhangende arm het meest zijdelings gelegen is) tot dactylion, bij horizontaal gestrekte arm.

Handlengte: De afstand van het middelpunt van een lijn tussen beide styli (punt van processus styloideus dat bij hangende arm het meest distaal ligt) tot het dactylion van de middenvinger.

Vingerlengte: De afstand van falangion (het punt aan het proximale einde van de grondfalanx, dat aan de dorsale omslagrand van de gewrichtsvlakte ligt) tot dactylion.

Beenlengte: De afstand van spina iliaca ventralis superior (het meest naar onder gelegen deel hiervan) tot resp. het midden van de malleolus externus en de grond onder de malleolus externus.

Voetlengte: De afstand van pternion (meest naar achteren gelegen gedeelte van de hak) tot akropodion (meest naar voren gelegen gedeelte van de grote teen).

Lengte grote teen: De afstand phalangion tot akropodion.

Alle lengtematen drukken we uit in cm (absoluut) en ook geven wij ze als procent van de lichaamslengte.

Uiteraard zullen deze metingen, die nogal eens op kleine zolderkamertjes bij niet intelligente patiënten met contracturen verricht moesten worden met een

eenvoudige metalen centimeter, niet altijd geheel aan de ideale criteria van Martin (364B) voldoen, al werd het gemiddelde van de metingen aan beide zijden genomen.

Daar wij de patiënten door het hele land zagen, was het ons niet mogelijk bij een voldoende aantal van hen een betrouwbare metacarpaal- of falangeaalindex te bepalen (Roentgen).

Familieonderzoek

Bij alle onderzochte personen hebben wij dus door een uitvoerige anamnese getracht uit te maken of er patiënten met het syndroom van Marfan in hun familie voorkwamen, of althans afwijkingen die een onderzoek in deze wenselijk maakten. Deze anamnese werd steeds aangevuld met een verzoek om inlichtingen aan de huisarts en meestal ook aan specialisten.

Indien er ook maar enige verdenking ontstond op het bestaan van het syndroom van Marfan bij iemand in de familie van de onderzochte patiënt, dan werd zulks verder persoonlijk nagegaan. Wij hebben er trouwens naar gestreefd om, ondanks het feit dat ons onderzoek niet als erfelijkheidsonderzoek was opgezet, zoveel mogelijk familieleden van de patiënten te zien, en wel vooral de ouders. De familieanamnese immers, hoe uitgebreid ook, bleek nogal eens onbetrouwbaar, zelfs bij intelligente patiënten, en wel voornamelijk in positieve zin. Als men meemaakt dat een patiënt uit de laatste klas van de middelbare school zijn broer beschrijft als volledig normaal voor wat lichaamsbouw en ogen betreft, terwijl deze broer een zware myopie en lensdislocatie bleek te hebben, twee meter lang was en een der meest uitgesproken gevallen was die ik ontmoette, dan leert men dat men zulke familiegegevens, hoe zorgvuldig ook opgenomen, niet te hoog moet aanslaan en dat, wil men tot een gefundeerd oordeel komen, men de familie zelf moet onderzoeken.

Voorals de vals-positieve familieanamnese heeft ons veel werk bezorgd, hetgeen zeer verklaarbaar is als men bedenkt, dat er uiteraard in vele families frequent personen voorkomen met „slechte ogen” zonder dat hier veel conclusies uit te trekken zijn en dat de habitusafwijkingen van familieleden wel zeer uitgesproken moeten zijn om een voldoende houvast te bieden. Bovendien mag men bij de meeste patiënten niet informeren naar het bestaan van cardiovasculaire afwijkingen in hun familie, om ze niet onnodig de vrees te geven dat ze zelf iets aan het hart hebben.

In de familie van de onderzochte patiënt waren gemiddeld minstens drie personen bij welke men, volgens de in de anamnese verstrekte gegevens, aan het bestaan van het syndroom van Marfan zou kunnen denken. Onvolledige adres-

sen, het niet bekend zijn van de naam van de huisarts, onvolledige of ontbrekende gegevens van de huisarts en de tactische problemen bij het benaderen van deze familieleden, maakten het wel zeer moeilijk al deze personen op te sporen en zelf te zien. Gelukkig zijn we hierin toch vrijwel volledig geslaagd. De correspondentie omvatte ruim 4600 brieven, en voor het bezoeken van de patiënten werden ongeveer 30.000 kilometers afgelegd.

DIAGNOSE

De criteria die wij aanhielden voor het stellen van de diagnose „Syndroom van Marfan” zijn gebaseerd op die van Lynas (304, pg. 167).

De groep der *cardiovasculaire* afwijkingen noemden wij slechts positief als er een duidelijke aorta-insufficiëntie was zonder aanwijzingen voor een lues of reuma, een duidelijke roentgenologische verwijding van de aorta, of bij het bestaan van ernstige hartafwijkingen, waarvan mocht worden aangenomen, dat ze congenitaal en/of hereditair waren.

De groep der *oogafwijkingen* noemden wij slechts positief als er een dislocatio lentis was, een iridocoloboom of blauwe sclerae.

De groep der *habitusafwijkingen* noemden wij slechts positief als meer dan vijf van de volgende symptomen duidelijk aanwezig waren: 1. hoog smal gehemelte, 2. grote slappe oren, 3. sternum excavatum of carinatum, 4. een verkromming van de wervelkolom, 5. overbeweeglijke gewrichten, 6. varices en/of herniae, 7. contracturen, 8. hypotone spieren, 9. laag gewicht, dunne extremiteiten en weinig subcutaan vet, 10. afwijkende maten.

Van de door ons genomen maten bleken wij in de literatuur de beste vergelijkende gegevens te kunnen vinden ten aanzien van de lengte, de spanwijdte en de arm-, hand- en middenvingerlengte. Als drie van deze vijf maten significant afwijkend waren in positieve zin ten opzichte van de vergelijkende maten uit de literatuur, dan meenden wij hierin een steun voor de diagnose te kunnen zien. Voor de lichaamslengte en de spanwijdte gingen wij voornamelijk af op de gegevens van J. F. de Wijn (553F). De gegevens over de andere drie maten ontleenden wij aan het handboek van Martin, de Tabulae Biologicae en aan de gegevens ons ter beschikking gesteld door het Antropologisch Instituut van de Universiteit van Amsterdam. Wij beschouwden de armlengte als pathologisch als deze 45 of meer procent van de lichaamslengte was, tenminste boven de leeftijd van elf jaar; onder die leeftijd werd de maat positief genoemd als het percentage 0,5 procent hoger was dan het gemiddelde voor de leeftijd.

Als normaalwaarden voor de armlengte, uitgedrukt in percentages van de lichaamslengte, vonden wij:

	♂	♀		♂	♀
	pct.	pct.		pct.	pct.
2 jaar	41,7		8 jaar	43,5	
4 jaar	42,0		10 jaar	43,6	
6 jaar	43,1	43,0	12 jaar	44,2	44,2

De handlengte beschouwden wij als positief indien deze meer dan 11,5 procent van de lichaamslengte was, en de middenvingerlengte als deze meer dan 6,5 procent van de lichaamslengte bedroeg.

In de tabellen der patiënten wordt dus met „maten +” bedoeld, dat drie of of meer van deze maten positief waren.

De hand- en de vingerlengte beschouwden wij nog apart, omdat immers volgens de meeste onderzoekers de uiteinden der extremiteiten relatief het meest verlengd zijn. Als de som van beide percentages (van de lichaamslengte) minder was dan 18,2, noemden wij dit —; als ze 18,2 of hoger was +, als ze 18,6 of hoger was ++, en als ze 19,0 of hoger was +++.

Ook berekenden wij nog de verhouding tussen de absolute lengten van arm en middenvinger, om te zien of er een naar distaal toenemende verlenging der extremiteiten was, en om niet afhankelijk te zijn van een mogelijk door wervelverkromming verminderde lichaamslengte. Als de middenvingerlengte 14,5 of meer procent van de armlengte bedroeg, werd dit als pathologisch beschouwd.

De afstand spina iliaca anterior superior tot malleolus externus was normaal, volgens onze gegevens, kleiner dan 55 procent van de lichaamslengte, en de afstand spina iliaca anterior superior tot de grond kleiner dan 59 procent van de lengte. De voetlengte beschouwden wij als pathologisch als deze tot 7 jaar meer dan 15,7, van 7–12 jaar meer dan 15,5, en na het veertiende jaar meer dan 14 procent van de lichaamslengte was.

INDELING DER GROEPEN ONDERZOCHE PERSONEN

Marfan I

<i>Groep A:</i>	Habitusafwijkingen, oogafwijkingen en cardiovasc. afwijkingen	9
<i>Groep B:</i>	Cardiovasculaire- en oogafwijkingen	2
<i>Groep C:</i>	Habitus- en oogafwijkingen	58
<i>Groep D:</i>	Habitus- en cardiovasculaire afwijkingen	8

Marfan II

<i>Groep Ea:</i>	Oogafwijkingen en patiënt in de familie	19
<i>Groep Eb:</i>	Cardiovasculaire afwijkingen en patiënt in de familie	2

<i>Groep Ec:</i> Habitusafwijkingen en patiënt in de familie.	24
<i>Groep Fa:</i> Oogafwijkingen	16
<i>Groep Fb:</i> Cardiovasculaire afwijkingen	6
<i>Groep Fc:</i> Habitusafwijkingen.	13
<i>Groep H:</i> Normale familieleden	44
<i>Groep K:</i> Uitvallers	46

Buiten de beschreven families zagen wij zelf nog zes patiënten van wie mag worden aangenomen, dat ze aan het syndroom leden, doch bij wie een onderzoek onmogelijk was, en wij hoorden van collegae nog van negen patiënten bij wie zulks ook niet kon.

De patiënten werden in deze groepen genummerd te beginnen met de jongste en zonder onderscheid van geslacht.

GEGEVENS VAN DE ONDERZOChte PERSONEN

Het leek ons, gezien het zeer grote aantal onderzochte personen, het meest overzichtelijk om de gegevens onder te brengen in een tabellengroep (25), waarin zowel de anamnese, de familiegegevens, de bevindingen bij lichamelijk onderzoek en de maten, als de uitslagen van het onderzoek van het hydroxypolinegehalte van bloed en urine vermeld staan.

Als toelichting op deze tabellen, het volgende:

Het *nummer* (Nr) geeft aan de groep waartoe de patiënt behoort en de volgorde in die groep; de eerste patiënt in een groep is de jongste.

Onder *geslacht* (Gs) betekent M = mannelijk en V = vrouwelijk.

Met L.o wordt aangegeven de leeftijd waarop de patiënt door ons onderzocht werd.

In de kolom *familie* (Fm) betekent + de aanwezigheid van één positief familielid, ++ de aanwezigheid van twee of drie positieve familieleden, en +++ de aanwezigheid van meer dan drie patiënten in de familie. Met — wordt bedoeld geen patiënt in de familie volgens de anamnese, met — — geen patiënt in de familie volgens de anamnese en de gegevens van de huisarts, en met — — — bedoelen wij dat er geen patiënt met het syndroom van Marfan in de familie voorkomt volgens de anamnese, de gegevens van de huisarts en een eigen onderzoek.

Met L.I wordt bedoeld de lichaamslengte in centimeters.

Met Sw wordt bedoeld de spanwijdte in centimeters.

Met Gw wordt bedoeld het gewicht in kilogrammen.

Met Ar wordt bedoeld de armlengte in centimeters.

Met Ha wordt bedoeld de lengte van de hand in centimeters.

Met M.V wordt bedoeld de lengte van de middenvinger in centimeters.

Met Sp-m wordt bedoeld de afstand van spina iliaca ventralis superior tot malleolus externus in centimeters.

Met Sp-G wordt bedoeld de afstand van spina iliaca ventralis superior tot de grond onder de malleolus externus in centimeters.

Met Vt wordt bedoeld de voetlengte in centimeters (in de derde kolom is onder dit hoofd een schoenmaat opgegeven).

Met Gt wordt bedoeld de lengte van de grote teen in centimeters.

Met Ct wordt bedoeld het bestaan van contracturen aan de ledematen (de delen waarin ze gevonden worden zijn aangegeven).

Voor de gewrichten worden door de gehele tabel heen de volgende afkortingen gebruikt: S = schouder, El = elleboog, P = pols, V = vinger, D = duim, MCP = metacarpofalangeaal gewricht, IP = interfalangeaal gewricht, H = heup, K = knie, Pa = patella, En = enkel en T = teen.

Onder contracturen betekent A = arm en B = been. In deze en de volgende kolommen tot de kolom H + V betekent + dat een kenmerk in lichte mate, doch duidelijk aanwezig is, ++ dat het er evident is, en +++ dat het zeer uitgesproken is.

Met Sm wordt bedoeld sténomélie, dus dunne ledematen.

Met D wordt bedoeld de dolichocéfalie.

Met G wordt bedoeld het typische lange smalle gelaat.

Met Vh wordt bedoeld het hoge en/of smalle gehemelte (h = hoog en s = smal).

Onder Ka (kaken) rangschikken wij de irregulaire tandinplanting (I) en de prognathie (P).

Met Or worden bedoeld de oren, die groot (g), wijd uiteenstaand (w) en slap (s) kunnen zijn.

Onder Sn (sternum) betekent E = excavatum, C = carinatum, AsT, Li + = asymmetrische thorax met aan de voorzijde uitpuilende linker thoraxhelft en AtT = asthene thorax.

Onder Wk (wervelkolom) betekent S = scoliose, K = kyfose, Lo = lordose, C = cervicaal, T = thoracaal, Lu = lumbaal en KS = kyfoscoliose.

Onder Kn (knieën) betekent Vr = varus, Vg = valgus, R = recurvatus en HP = hoogstand der patellae.

Onder Vt (voeten) betekent P = planus, Vg = valgus, Vr = varus, kv = klompvoet, C = cavus, Ev = equinovarus en Hv = hallux valgus.

Onder He (herniae) betekent V = varices, He = hernia, Ha = haemorrhoiden, D = diastase der mm. recti en P = prolaps.

Onder Bd (banden) zijn de gewrichten aangegeven, waarin een overbeweeglijkheid bestaat.

Met V (subcutaan vet) en S (spieren) wordt de slechte ontwikkeling hiervan bedoeld.

Van H + V (hand + vinger) en M (maten) werd de betekenis al eerder aangegeven.

Met H (habitusgetal) wordt bedoeld het aantal van de tien eerder genoemde habitusafwijkingen die aanwezig zijn bij de desbetreffende patiënt(e).

In de rubriek *ogen* betekent D.L. = lensdislocatie, L.L. = lensluxatie, S.L. = subluxatio lentis en E.L. = ectopia lentis, L.E. = lensextirpatie, H = hypermetropie, D = dioptrie, S = sferisch en C = cilindrisch.

In de rubriek *cardiov.* betekent kl. = klachten, s. = symptomen, s.s. = systolische soufflé en diast. s. = diastolische soufflé, T. = tensie, Pols r.a. = regulair aequaal, M.c lijn = de medioclaviculairlijn, V.A.L. = de voorste axillairlijn, decomp. = decompensatio cordis, P. = pulmonalis, A. = aorta, st. = sternum, P.M. = punctum maximum, I.C.R. = intercostaalruimte, v. = vinger, Li.V. = linker ventrikel, art. puls. = arteriële pulsaties, X. = roentgenologisch onderzoek en E.C.G. = elektrocardiogram.

Met U.Vol. wordt bedoeld het volumen van de verkregen 24-uurs urine.

U.Hopr. is de gevonden hoeveelheid hydroxyproline hierin in milligrammen. Tevens is aangegeven de leeftijd die de patiënt had op het moment dat wij de urine onderzochten, omdat die leeftijd nogal eens niet gelijk was aan de onderzoekleeftijd. Een ¹ teken achter het urinevolumen betekent dat dit, ons inziens, te laag was om waarschijnlijk 24-uurs urine te zijn. De uitslag is dan wel opgegeven in de tabellen, doch niet gebruikt voor de statische beschouwingen.

Ten aanzien van de gegeven maten dient nog vermeld, dat steeds is opgegeven het gemiddelde van de metingen links en rechts, en dat op de bovenste regel de absolute maat in centimeters voorkomt, en op de regel eronder de maat als percentage van de lichaamslengte.

Op de derde regel wordt in de kolom lichaamslengte nog opgegeven hoeveel deze absoluut en percentsgewijs (vierde regel) van de gemiddelde normaalwaarde afwijkt, in de kolom middenvingerlengte hoeveel procent deze vormt van de absolute armlengte, en in de kolom voet de schoenmaat.

Tabel 25 Klinische gegevens en hydroxyproline-uitslagen, per patiënt gerangschikt

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 1	V	7j	+++ St21	142,0 +21,5 +15,1	145,0 102,1	31,5	63,8 44,9	17,0 11,9	9,7 6,8 15,2	76,0 53,7		22,0 15,5 36		+	++ AB VT	—

Ogen: D.L. en geen miosis. Strabismus convergens.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Li. grens een v. buiten de M.c lijn. Ictus heffend. Re. grens mediost. S.s. 1-2 over de P. P2 luider dan A2.X: duidelijk naar li. en re. vergroot hart, uitpuilende conus P., aorta waarschijnlijk g.b. E.C.G.: re. belasting en hypertrofie (Pulmonaalstenose?).

9 j: U.Vol.: 1450 ml – U.Hopr.: 66,5 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 2	M	8j	+++ St21	135,0 +8,5 +6,3	151,5 112,5	32,5	66,5 49,3	16,5 12,2	9,5 7,0 14,3	81,0 60,0		22,0 16,3		+	+	—
														VT	++ VT	

Ogen: S.L.cong. Geen miosis. L.E.: Re. Myopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 115/80. Pols 80 r.a. Li. grens 2-3 v. buiten de M.c lijn. Re. grens aan re. st. rand. Ictus diffuus. Geen frémissement. S.s. 1 over de P. en 1-2 over de A. P2 luider dan A2.X: globulair hart naar li. en re. vergroot, li.V. te bol, conus P. promineert, aorta lijkt normaal. E.C.G.: li.hypertrofie (Arachnodactyliehart).

10 j: U.Vol.: 660 ml – U.Hopr.: 31,41 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 3	M	18j	++ St7	197,0 +23,0 +11,7	201,5 100,2	65	93,0 47,2	24,2 12,1	13,2 6,6 14,2	110,0 55,8			9,8 4,9	++ T +	+	+
														V	AB VT	
		Op 11 jaar:		154,0	163,0	32,6										
		14 jaar:		173,0	180,0	44,6										
		16 jaar:		178,0	190,0	54,5										

Ogen: S.L. Geen miosis. L.E.– Hyperm. Klachten begonnen op 8 jaar.

Cardiov.: Op 11 jaar: Li. grens slechts even buiten de M.c lijn. S.- en posts.s. aan de punt en luide M1.X: bol hart met verstreken taille. Prominerende conus P. Sterke vergroting der li.V., hypoplastische aorta. HARTCATH.: g.b. E.C.G.: negatieve T3, resp. arythmie en compleet R.B.B. Circ.tijd: 6,5.

Op 18 jaar: Geen cardiale kl. of s. Li.grens in V.A.L. en re. grens mediost. Ictus heffend met syst. frémissement. S.s. 2-3 over alle ostia met P.M. aan de punt en uitstraling naar oksels en carotiden. A2 luider dan P2.T.: 130/60. Pols 70 r.a. met extrasyst. Goede arteriële pulsaties (Arachnodactyliehart?).

21 j: U.Vol.: 2050 ml – U.Hopr.: 38,13 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	++ I	+ GW S	+ E	—	—	—	—	++ SH K	—	—	++	+	7

Bijzond.: Eén maal pneumonie. Clinodactylie alleen van de wijsvinger. Tenen 1, 2 en 3 zeer lang en 4 en 5 g.b.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+ GS	+ C AsT LI+	+ SLo T	+ Vg	+ C	—	+ SEI K	+	+	+++	++	9

Bijzond.: Trage lichamelijke ontw. Snel moe. Bij inspanning soms bleek en gauw blauw en bovendien soms buikpijn. Testikels nog niet geheel ingedaald, doch wel in het scrotum. Rozenkransvingers. Derde teen wijkt af naar mediaal en ligt over de tweede heen. Loopt opvallend houterig.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	+	+ P	—	++ E Ast Li+	+ K TLu	—	+ Hv	—	+ PV T	+	+	++	+	8

Bijzond.: Hypernerveus. Diep gegroefde tong. Zwemvliesvorming aan de handen. Vingers naar volair gekromd. Verminderde flexie van M.C.P. en I.P. gewrichten der pinken. Operatie bilateraal gehad voor hamertenen, en nu vrijwel stijve I.P. gewrichten van alle tenen. X voeten: holvoeten, die zeer lang en smal zijn en waarvan de grote teen opmerkelijk veel langer is dan de overige. Op 10 jaar was de botleeftijd 13 jaar. Kleine ossa tibiale externa beiderzijds. X schedel: sella klein, steil naar boven vóór lopende schedelbasis. X handen: botleeftijd op 11 jaar is 14 jaar. Neiging tot subluxatie M.P. dig. 2 beiderzijds. M.C.I. = 7,82 en Ph.I = 5,2 (Falangeaalindex). X ribben, wervels en bekken g.b.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 4	M	18j	— — —	203,0 +29,0 +14,3 205,0	201,0 99,0	72,8	97,0 48,3	25,0 12,3	13,5 6,7 14,0	114,0 56,4	120,5 59,4	29,0 14,3 48	9,0 4,4	++ T	++ AB VT	+
Op 20 ¹ / ₂ jaar						75										

Ogen: Cong. L.L., L.E.-. Geen miosis. Visus re. met S-14 en C-12: 4/10 en li. oncorrigeerbaar 5/60.

Anisocorie. Klachten begonnen op 4 jaar.

Cardiov.: Op 18 jaar: Ongewoon snel verkouden. Lichte dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. en geen decomp. s. T.: 160/80. Li. grens in M.C. lijn, re. grens mediost. Ictus in 6 I.C.R., heffend met licht diastolisch frémissement. S.s. 1 en ook praes.s. over P. en A. Blazende diast.s. 2 over A. en punt. X: hart niet vergroot, dubieuze verwijding van aorta asc., boog en descendens. E.C.G. g.a.

Op 20 jaar: Geen cardiale kl. Geen decomp.s. Li.grens 1 vinger buiten de M.C. lijn. Re. grens aan li. st.rand. Ictus in 5 I.C.R. Blazende s.s. 1-2 over het gehele praecordium met P.M. over 5 I.C.R. li. parast. en de ictus. Zachte s.s over de A. en carotiden. Diast. souffle over het st. uitstralend naar de P. P2 luider dan A2. X: wat fors hart met forse li.V. Lange sterk pulserende aorta, iets uitpuilende conus P. E.C.G.: g.a. Rechtstand.

Op 20¹/₂ jaar: Geen decomp. kl. of s. T.: 160/65. Hartgrootte als voren. S.s. over het gehele praecordium met P.M. over de tweede I.C.R. re. Diast. s. over de 2 en 3 I.C.R. li. en re. en over de 4-5 I.C.R. li. A2 luider dan P2. Fonoc.: duidelijke diast. s. over de A. en lichte mids. s. over de A. met brede tweede toon. Hartcath.: g.b. Apexcurve: korte steile stijging met hierna inzinking in de top die zeer diep is. X: hart van normale grootte, de aorta is nu, althans in haar begin, zeker duidelijk verwijd.

20¹/₂ j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 51,08 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 5	V	23j	— —	177 +14,5 +8,2	180,0 101,7	70,5	82 46,3	21,8 12,3	11,8 6,7 14,4	101,0 57,1		25,2 14,2 42	7,7 4,4	+ VT ++ El	+ AB VT	+
Op 14 jaar reeds >170																

Ogen: D.L. Geen miosis. L.E.-. H.: 12D li = re. Strabismus conv. Klachten op 3 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, verder geen cardiale kl. Oedeem, verder geen cardiale s. T.: 145/90. Pols r.a. Li.grens in M.c lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus heffend 4 I.C.R. li. S.s. 1-2 over de punt en 2 over mediost. met muzikale bijklank, zonder uitstraling en gelijkblijvend na inspanning. P2 luider dan A2. X: hart fors, duidelijk verbrede oorsprong van de aorta. E.C.G.: verticaalstand en compleet R.B.B.

25 j: U.Vol.: 960 ml – U.Hopr.: 43,18 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	+++	++ I	++	+ E AtT AsT Li+	+ S Lu	+ Vr	+ P	+ V He	+ PK	+	+	+++	++	10

Bijzond.: Altijd al iets sneller vermoeid dan anderen. 1 maal herniaoperatie. Zwemvliezen. Op 20¹/₂ jaar was de M.C.I. (metacarpaalindex): 10,9 en de P.I.: 5,9. X: thorax zeer lang, smal en ondiep met laagstaande diafragmata; de physiologische thoracale kyfose is nagenoeg geheel verstreken. Opvallend uitgesproken sulcus costarius aan vele ribben. Opvallend hoge en smalle (kubische) cervicale en thoracale wervels; opvallend grote proc. transv. van de lumbale wervels; overgangswervel lumbosacraal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ PI	—	—	+ S T	—	+ P Vg	+ V	+ PH	+	+	+++	+	8

Bijzond.: Geen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 6	M	31j	++ St30	181,0 +7 +3,8	190,0 105,0	63,0	83,0 45,9	23,0 12,7	13,0 7,2 15,6	103,0 56,9	110,0 60,8	28,0 15,5 45	8,2 4,5	+	+	+
														EL T	AB VT	

Ogen: D.L. cong. Bilaterale L.E. Geen miosis. H: 18 li. en re.

Cardiov.: Laatste 1-2 jaar, na een griep, dyspnoe d'effort en hoesten bij inspanning. T.: 140/30. Pulsus celer. Li. grens in V.A lijn en re. grens aan li. stern. rand. Heffende ictus. Diast.s. over Erb en punt, doch het luist over de A., blazend van karakter en muzikaal. S.s. 1-2 over mediost. Thrill over de carotis. P.2 luider dan A.2. Lever 2 v. Gebruikt digitalis. Fonoc: aan de punt en over Erb: holodiast.s. en protos s. en over de A.: mids.s. en diast. decrescendo s. X: hart: sterk naar li. vergroot, li. V. vergroot, aortaknop sterk geprononceerd en hili gestuwd. E.C.G.: li. belasting. Later toenemende decomp. cordis en vier maanden later dood. Obd.: aneurysma dissecans aortae. Micr.: elastische degeneratie aorta media. Myocard g.a.v.b.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 7	M	39j	— — St31	176,0 +13,0 +7,4	180,0 102,3	60,0	79,0 44,9	22,0 12,5	11,8 6,7 15,0			26,5 15,1 43	8,5 4,8	++ T	++ AB VT	—

Ogen: S.L. cong. naar onderen L.E. Miosis. Visus re.: 1¹/₂/60 met S + 8 en li.: 0,75/60 met S + 8. Astigmatisme. Klachten vanaf 4e jaar.

Cardiov.: Chronisch hoesten. Rookt pakje sigaretten dd. Lichte dyspnoe d'effort en oedemen. Verder geen cardiale klachten. Geen decomp.s. Pols r.a. Li.grens I vinger buiten de M.c lijn en re. grens I v. li. van het st. Blazende s.s. 2 over de punt en 1 over de A. en P. A.2 luider dan P.2. X.: hart duidelijk vergroot naar li., 50% van de thoraxbreedte, sterk geprononceerde aortaknop en wat verbrede aorta ascendens. E.C.G.: g.a.v.b.

42 j: U.Vol.: 2050 ml – U.Hopr.: 43,34 mg – S.Hopr.: 48,6 y

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 8	V	44j	++ St7	171,0 +8,5 +5,0	181,0 105,8	60,0			12,0 7,0						+	+

Ogen: L.L. naar onderen. Geen miosis. Visus re.: I/300 en li. I/36 met +12. Ablatio retinae. Cataract re.

Cardiov.: Dyspnoe klachten. T.: 150/80. Pols r.a. Hart vergroot naar li. S.s. over 3-4. I.C.R. li. X.: licht gedilateerd globulair hart met lichte dilatatie van de aorta descendens. E.C.G.: Slurring, horizontale stand met sterke kloksgewijze draaiing, ventriculaire extrasystolen, QRS 0, 10 sec.

46 j: U.Vol.: 1680 ml – U.Hopr.: 20,90 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ PI	+	+ E	++ KS T	+ R	+ P	+ V	++ SPa En	++	+	+++	+	9

Bijzond.: Heeft rachitis gehad. Hoort matig. Grote tenen ingekort. Rondom de excavatie puilt de thorax uit. Sterk uitstekende patellae. Contracturen alleen van de drie laterale tenen. Tenen wijzen naar mediaal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	+	++ I	++ C AST Li+	—	+ Vr	+ Hv	—	—	+	—	+++	+	6

Bijzond.: Kreeg op zijn 38e jaar bilateraal degeneratieve maculaveranderingen met verdere visusvermindering. Fundus: sterke myopische veranderingen, peripapillaire atrofie in maculagebied; sterke atrofie van de choroidea, pigmentophopingen in de retina. Centraal scotoom. Vergrote blinde vlekken. Bij geboorte reeds pecten carinatum en dolichosténomélie. Debiel. Laat gaan lopen wegens algemene zwakte en de aanvankelijk zeer sterk vergrote beweeglijkheid in de gewrichten. Uitpuilende ossa frontalia. Scapulae alatae. Zwemvliezen aan de handen. Duimen naar ulnair verkromd. Deuk in de neus. Normale testes, kleine penis en normale oksel- en pubisbeharing. doch geringe baardgroei. Ulcus duodeni gehad.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+			+ E		+ KS T		+ P						+	

Bijzond.: Zwemvliezen. Scapulae alatae.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
A 9	M	48j	+++ St1	182,0 +8,0 +4,4	184,0 101,1	58,0	86,5 47,5	23,4 12,8	13,3 7,3 15,4	106,3 58,4			7,0 3,8	+	+	—
												42		++	AB VT	

Ogen: L.L. naar boven. L.E.—. Miosis. Visus re. met S+5: 1,5/10 en li. minder dan 1/10. Astigmatisme. Cataract. Exophthalmus vooral li. Myopische sikkel in fundo. Klachten begonnen op 6 jaar.

Cardiov.: Chronisch hoester, die veel rookt en al tien jaar dyspnoe d'effort heeft; ook angine d'effort. Tensie: 120/20. Pols r.a., celer met extrasyst. Homo pulsans. V.D. licht verhoogd. Capillair pols. Oedeem. Li. grens in M.c. lijn, met heffende ictus en re. grens aan li. st. rand. S.s. I punt en s.s. 1-2 en diast. s. 1 over A. met uitstraling naar de carotiden, gelijkblijvend na inspanning. X.: hart duidelijk naar li. vergroot met aortavorm. Brede geslingerde aorta. E.C.G.: li. H. + belasting. Een half jaar later overleed patiënt aan progressieve aorta-insufficiëntie met decompensatie.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
B 1	M	4j	+++ St5	101,0 —3,0 —3,0	101,0 100,0	16,0	42,5 42,1	12,0 11,9	7,1 7,0 16,7	53,0 52,5	57,0 56,4	16,4 16,2 24	5,0 5,0	—	—	+

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Myopie. Strabismus conv. Klachten vanaf 2 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale klachten of s. T.: 120/80. Pols 60 r.a. Hart niet duidelijk vergroot, wel fors. Verdubbelde tweede toon aan de punt. Geen souffles. P2 luider dan A2. X.: Bolle ventrikels vooral li. Opvallend brede arcus aortae. E.C.G.: g.a.

6 j: U.Vol.: 350^l ml – U.Hopr.: 21,97 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
B 2	V	11j	— — — St27	130,0 —12,5 —9,6	133,0 102,3	27,0	59,0 45,4	15,5 11,9	9,0 6,9 15,3	71,0 54,6	76,0 58,5	22,5 17,3 32	6,0 4,6	—	+	+
															AB VT	

Ogen: L.L. L.E.—. Geen miosis. Visus met +10. re.: 5/10 en li.: 5/5. Strabismus. Klachten vanaf 5 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale klachten of s. T.: 140/90. Pols r.a. met resp. arhythmie. Hart niet vergroot. A2 luider dan P2. Tweede toon aan de punt gespleten. S.s. I punt zachter na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a. Op 12½ jaar li. grens in M.c. lijn met heffende ictus en re. grens aan li. sternaal rand. S.s. I over punt en A., zachter na Valsalva. Over re. carotis een continu geruis 2 met diast. thrill. (fistel?)

12 j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 48,14 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	++	+ I	+ GS	+++ C	++ KS T	—	+ C Hv	+ V Ha	+ P En	+	+	+++	+	10

Bijzond.: Visusverandering bij een andere stand van het hoofd. Rachitis. Licht gespleten gehemelte. Piepende ronchi, emfyseem.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+ I	—	—	+ S T	—	+ P	—	+	—	—	++	—	5

Bijzond.: Scapulae alatae. Prominerende ossa frontalia. Geen testes in scrotum. In ontwikkeling tijdelijke groei-
stoornis gehad. Vergrote beweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	+ Vg	—	—	—	+	++	+	3

Bijzond.: Arachnodactylie vanaf de geboorte. Bij de geboorte tamelijk klein. Prominerende ossa frontalia. Lichte zwemvliesvorming aan de handen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 1	V	2j	++ St30	87,0 +1,0 +1,2	89,0 102,3	13,0	39,0 44,8	12,0 13,8	6,5 7,5 16,7	45,0 51,7	48,0 55,1	12,5 14,4	4,5 5,2	—	+	—

Ogen: S.L.

Cardiov.: Geen cardiale klachten of s. Linker grens in M.c.lijn en re. grens aan li. st. rand. T.: 105/75. Pols r.a. S.s. 2-3 over de punt met uitstraling naar de re. oksel. X.: hart licht vergroot naar li., harttaille opgevuld, prominerende conus P. Forse re. hilus. E.C.G.: g.a.

3 j: U.Vol.: 410^l ml – U.Hopr.: 45,80 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 2	V	3 ^{1/2} j	— — —	96,0 —3,0 —3,1	?	10,5	41,0 42,7	12,5 13,0	7,0 7,3 17,1	45,5 47,4			4,8 5,0	+	++ AB VT	+

Ogen: D.L.—. Opvallend grote ogen. Blauwe sclerae. Strabismus en lichte exophthalmus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Geen souffles. P2 luider dan A2. Uitgezette venen op thorax en hoofd. X.: hart iets fors, doch niet path. vergroot, wel verplaatst naar li., prominerende P. boog, aorta g.b. E.C.G.: g.a.

5 j: U.Vol.: 800 ml – U.Hopr.: 39,76 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 3	V	6j	+++ St1	132,0 +17,0 +12,9	131,0 99,2	22,0	59,0 44,7	14,5 10,9	8,3 6,3 14,1	72,5 54,9	78,5 59,5	21,0 15,9	6,4 4,8	+	+	+

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Visus re. en li.: 5/30 met S-13. Klachten vanaf 2 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 80/40. Pols r.a. Li. grens M.c.lijn en re. grens aan li. st. rand. P2=A2. S.s.I over A.= na inspanning. X.: g.a. aan hart en aorta. E.C.G.: g.a.

8 j: U.Vol.: 725 ml – U.Hopr.: 42,75 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Wt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—								+++	+	

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	++ C	+++ Ks T	+	—	—	+++	+	+	+	+	7

Bijzond.: Ouders zijn achterneef en -nicht. Eén zus van de grootvader van de vader had een ongelukkig kind. Patiënte had cong. flexiecontracturen van de enkels. Het leek of er geen botten in de handen zaten, zo plooibaar waren deze. Slechte groei. Hydrocephalus en lang open gebleven grote fontanel. Otitis media gehad, met als rest partiële doofheid. Pneumonie gehad. Bij slecht weer pijn in de benen. Haemangiomen op de neus. Obstipatie. Sterke overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. Subluxatio van patella, heupen, schouders, knieën en enkels. Synostosis van proximale einde van radius en ulna, met beperkte pro- en supinatie. Botleeftijd 7 jaar. Sterke osteoporose van handen en voeten. Zeer sterk gekromde claviculae. Prominerende ossa frontalia. M.C.I.: 8,25 en Ph. I.: 5,4. Hernia diafragmatica I.V.P.: g.b.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	6
							Vg		SP HEn					

Bijzond.: Gauw moe.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 4	M	6j	+++ St18	127,0 +11,0 +8,7	128,3 101,0	23,0	57,0 44,9	16,5 13,0	9,0 7,1 15,8	69,0 54,3	75,0 59,0	19,8 15,6 32	6,2 4,9	—	+ AB VT	—

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Myopie. Klachten vanaf 3 jaar

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. Geen souffles. P2 luider dan A2.

8¹/₂ j: U.Vol.: 1050 ml – U.Hopr.: 72,51 mg – S.Hopr.: 45,3 y

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 5	M	7j	— —	141,0 +19,0 +13,5	? ?	23,8	63,5 45,0	18,3 13,3	10,0 7,1 15,7	73,0 51,8	77,0 54,6	21,5 15,3 35	6,5 4,6	—	+++ AB VT	—

Ogen: S.L. L.E.—. Miosis. Sterke myopie. Plots minder zien bij veranderde houding van het hoofd. Cataract re. = li. Klachten begonnen op 1¹/₂ jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Li. grens in V.A. lijn en re. grens 1 v. li. van het st. S.s. 1–2 over de punt en mediost., minder luid na Valsalva. Pols r.a. met extras. en resp. arhythmie. Op 3 jaar X: breed hart en E.C.G.: Re. type.

7 j: U.Vol.: 440¹ ml – U.Hopr.: 60,50 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 6	V	8j	+ St 10	130,0 +4,5 +3,5	138,0 106,2		62,0 47,7	15,5 11,8	9,0 6,9 14,7	77,0 59,2	80,0 61,5	21,5 16,5 33,0	6,0 4,6	+ T	++ AB VT	+

Ogen: S.L. L.E.—. Miosis. Klachten vanaf 2 jaar.

Cardiov: Geen cardiale klachten of s. Hart g.a.

8 j: U.Vol: 710 ml - U.Hopr 57,08 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 7	V	8j	+++ St5	124,0 —1,5 —1,2	125,5 101,2	19,4	53,8 43,4	14,7 11,9	8,7 7,0 16,2	67,5 54,4	71,8 57,9	17,5 14,1	5,7 4,6	—	++ AB VT	—

Ogen: Cong. L.L., L.E. li. en re. Geen miosis. Visus re.: 10,5/300 na corr. en li. 5/60 na corr.

Corectopie re. Heterochromie. Troebele cornea re. en iridoconjunctivitis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 90/70. Pols r.a. Li. grens juist binnen M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1 over alle ostia = na inspanning, zonder uitstraling. P2 luider dan A2. X.: iets forse li. V. Verder g.a. E.C.G.: g.a.

10¹/₂j: U.Vol.: 460¹ ml – U.Hopr.: 38,21 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	+	+	+	+	+	+++	+	+	+++	+	6
				C	S T	Vr	P	He	PV En Pa					

Bijzond.: Scapulae alatae. Subluxatie der duimen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	+++	+	++	+++	—	++	++	++	+++	+	8
		PI	GS	E AtT	S T-Lu	R	Vg P		V KEn					

Bijzond.: Bij geboorte al dolichosténomélie. Trage lich. ontwikkeling. Fontanel te lang open. Schedel zijdelings afgeplat. Scapulae alatae. Sterk uitpuilende ribbenbogen. Enuresis. Hevige dorst. Verminderde spierkracht. Subluxatie van onderbeen achter bovenbeen. Botleeftijd 2 jaar te hoog. X.: oogkassen abnormaal gevormd, sella g.b., lichte bekkenhoogstand. Hoge alkalische fosfatase (24,7 Bod. E). Behandeld met decaduraboline met enig succes.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	++	+	—	—	+	+	—	++	+	+	++	+	8
		I				HP	P		SP EIH Pa					

Bijzond.: Van jongsaf te lang geweest. Scapulae alatae. Eén maal pneumonie gehad.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	+	—	++	—	++	+	+	++	+	7
			G		K T		P							

Bijzond.: Scapulae alatae. Endorotatie der bovenbenen. Vergrote beweeglijkheid van ALLE gewrichten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 8	V	9j	— — —	126,0	126,0		56,0	15,5	9,0	68,0	74,5	22,0	5,5	+	++	+
			St24	—5,0	100,0		44,4	12,3	7,1	53,9	59,1	17,5	4,4	T	A	
				—4,0					16,1			30			VT	

Ogen: S.L. naar temporaal onderen L.E.—. Geen miosis. Visus re.: 5/6 met — 11 en li.: 5/6 met — 12. Strabismus. Klachten vanaf 7 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale klachten of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. P2 luider dan A2. X.: li. V. iets bol, verder g.a. E.C.G.: g.a.

10 j: U.Vol.: 305¹ ml — U.Hopr.: 39,45 mg 11¹/₂ j: U.Vol.: 520¹ ml — U.Hopr.: 43,71 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 9	M	9j	— —	153,0	153,0	36,0	67,0	18,1	9,7	83,0	88,0	23,2	7,8	+	++	++
				+20,5	100,0		43,8	11,8	6,3	54,2	57,5	15,1	5,0	E1	AB	
				+13,2					14,5			37		T	VT	

Ogen: L.L. L.E.—. Miosis. Hyperm. Klachten vanaf 2 jaar.

Cardiov.: Alleen lichte dyspnoe d'effort. Op 5 jaar hartcatheterisatie: g.b. X.: cardiomegalie en E.C.G.: RBB en re. belasting. Nu op 9 jaar: geen cardiale s. T.: 110/70. Pols r.a. Li. grens I v. buiten de M.c. lijn en re. grens I v. li. van het st.; ictus heffend. A2 luider dan P2. Vroegs. s. I punt met gespleten tweede toon. X.: hart niet vergroot. Aorta: g.b. In tweede schuine stand: hart iets fors, doch niet pathologisch vergroot. E.C.G.: resp. arithmie, verticale stand en notch in QRS van V.

10¹/₂ j: U.Vol.: 1125 ml — U.Hopr.: 59,55 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 10	M	9j	— —	139,0	137,0		60,0	17,0	9,5	76,0	81,0	21,8	7,0	+	+	+
				+6,5	98,6		43,2	12,2	6,8	54,7	58,3	15,7	5,1	E1	B	P
				+4,7					15,8						VT	

Ogen: S.L. cong. L.E.—. Miosis. Pigmentveranderingen in de retina. e.c.i. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. Geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	+ K T	—	—	—	+	+	—	+++	+	6

Bijzond.: Scapulae alatae. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ PI	+ GS	++ C AsT Re+	+ KS T	—	++ Vg P	—	++ V	+	+	—	+	7

Bijzond.: Zeer nerveus. Veel hoofdpijn. Licht neurotisch. Scapulae alatae. Testes ter grootte van een kleine knikker. Penis: klein. Geen pubisbeharig. Derde tenen zitten onder de tweede. Endorotatie van de bovenbenen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ I	+ GS	—	—	—	+ P	—	+ PV Pa En	—	+	+++	+	6

Bijzond.: Trage lich. ontwikkeling de eerste 2½ jaar, en toen in ½jaar de achterstand ingehaald. Op 4 maanden werd de diagnose al gesteld. Grote fontanel lang open gebleven. Asymmetrisch voorhoofd. Cubiti valgi. Geen testes in het scrotum, kleine penis.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 11	M	10j	+++ St5	143,0 +6,5 +4,5	148,5 103,8	34,0	65,0 45,5	17,7 12,4	9,5 6,6 14,6	81,5 57,0	85,0 59,4	21,0 14,7 36	7,0 4,9	+	+	—
														T	AB VT	

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Visus met +10 re.: 1/20 en li.: 1/5. Bruine iris met blauwe rand. Strabismus. Klachten begonnen op 6 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens M.c. lijn en re. grens li. st. rand. P2 luider dan A2. Geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

13j.: U.Vol.: 450¹ ml - U.Hopr.: 58,70 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 12	M	11j	+++ St12	146,5 +9,0 +6,1	148,0 101,0		64,0 43,8	17,5 11,9	9,7 6,6 15,2	82,0 55,9	88,5 60,4	22,5 15,4 37	7,0 4,8	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: Cong. L.L. L.E.—. Visus re. en li.: 2/60, doch na correctie met +16: 6/8.

Cardiov.: Chronisch hoesten. Geen cardiale kl. of s. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Pols r.a. P2 luider dan A2. Geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 13	M	10 ¹ / ₂ j	— — — St26	168,0 +28,0 +16,7	174,0 103,6	35,5	75,0 44,6	19,7 11,7	11,1 6,6 14,8	98,0 58,3	104,0 61,9	25,5 15,2 41	8,2 4,9	++	++	+
														T	AB VT	

Ogen: S.L. naar boven. Op 1 jaar lagen lenzen nog in situ. L.E.—. Geen miosis. Anisocorie. Visus re.: 5/50 en met —1: 5/20 en li.: 5/60 en met —2,5: 5/10. Klachten vanaf 8 jaar.

Cardiov.: Op 1 jaar: prominierende P.boog en op E.C.G.: re. H. Op 10 jaar: Geen cardiale kl. of s. Li. grens 1 v. buiten M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. T.: 110/80. Pols r.a. P2 luider dan A2. Geen souffles. X.: hart lijkt wat gedraaid, doch niet vergroot. Aorta g.b. E.C.G.: kloksgewijze draaiing.

11¹/₂ j: U.Vol.: 1500 ml - U.Hopr.: 129,93 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	—	—	—	—	—	+ C	—	++ PV KEn	+	+	+++	+	6

Bijzond.: Scapulae alatae. Naar volair convexe metacarpalia.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+ GS	—	—	+	+ P	—	++ PV HK En	+	++	+	+	7

Bijzond.: Vertraagde lich. en geest. ontwikkeling. Steeds moe. 7 maal pneumonie gehad. Scapulae alatae. Kan eindkootje van de duimen actief 30 graden overstrekken. Subluxatie der knieën.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+++ P	++ GS	— AtT	+ S TLu Lo T K Lu	+ HP	+ Vg P	—	+++ SEL PV KEn	+	+	+	+	9

Bijzond.: Bij de geboorte beide voeten in dorsaalflexie contractuur, wat na enige maanden spontaan verdween. De tenen zaten tegen de voorzijde van het onderbeen. Hij was 13 cm te lang. Hij kon eigen lich. gewicht aanvankelijk niet dragen wegens de zwakke spieren en banden. Op 1 jaar waren het os hamatum en triquetrum li. al aangelegd (norm. pas op 4 jaar). Hij is altijd zwak gebleven en vaak ziek geweest en naar vakantiekolonies gestuurd. Snel moe en slecht eten en slapen, vaak verkouden. Hypochrome anaemie. Op 4 jaar nog te hoge botleeftijd. Tweede tenen staan naar mediaan in distale I.P.G. Opvallend lange grote tenen. Re. oor groter dan het li. Scapulae alatae. Vorkrib li. Lig. patella 4,5 cm.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 14	V	11j	— — St19	143,0 +0,5 +0,3	149,0 104,2		66,5 45,8	18,0 12,6	10,2 7,1 15,3	? ?	? ?	? 33	7,2 5,0	+ T	+ AB VT	—

Ogen: S.L. cong. naar temporaal. L.E. re. en li. Geen miosis. Myoop. Visus re. en li. 6/9 na correctie.

Cardiov.: Vaak hoesten. Pijn onder de li. ribbenboog bij inspanning. Vóór operatie van st. excavatum was zij steeds vlugger en langer verkouden dan anderen en daarna niet meer. T.: 140/100. Pols r.a. Li. grens 2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. Ictus 6 I.C.R. heffend, zonder thrill. S.s. 1 over de punt en 2 over de A. en P. met uitstraling naar de carotiden. P2 luider dan A2. X.: A.P. lijkt het hart naar li. vergroot, doch in de schuine standen blijkt de hartgrootte normaal. De aorta bocht de oesophagus in de schuine standen te ver naar voren uit. Zij is iets verplaatst naar voren. Mogelijk loopt er een abnormaal vat achter de aorta. E.C.G.: g.a.

12 j: U.Vol.: 645 ml – U.Hopr.: 35,04 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 15	M	11 ^{1/2} j	+++ St1	160,0 +15,0 +9,3	169,5 105,9	40,0	73,5 45,9	19,0 11,9	11,2 7,0 15,2	94,0 58,7	100,0 62,5	27,0 17,5 41	7,4 4,6	++ V +	++ AB VT	+
		Op 14 jaar:		175,5	176,0 100,3			20,0 11,4	12,3 7,0					T		

Ogen: Cong. L.L. L.E.: re. en li. Miosis. Visus met S+13: re. 8/10 en li. 1/100. Diplopie. Strabismus div. Astigmatisme.

Cardiov.: Behalve hartkloppingen geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. P2 luider dan A2. Hart niet vergroot. Extrasystolen en resp. arhythmie. S.s. 1-2 over de P. en A. niet uitstralend en = na inspanning. X.: g.b. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 1320 ml – U.Hopr.: 79,62 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 16	V	12j	+ St22	149,0 +0,5 +0,3	149,0 100,0	33,5	66,0 44,3	18,0 12,1	10,2 6,8 15,5	82,5 55,4	85,5 57,4	23,0 15,4 36	7,0 4,7	+ EL VT	+ AB VT	+

Ogen: S.L. L.E.: re. Miosis. Hyperm. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus heffend met s. frémissement in 4-5 I.C.R. Dubieus protos. s. 1 over de punt. P2 = A2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	++ I V	—	+ E AtT	+ S T	+ Vg R	+++ Vg C	—	+++ EIP VEn	+	+	+++	+	7

Bijzond.: Haar moeder heeft griep gehad in de tweede maand der graviditeit. Re. sinus maxillaris gesluierd. Scapulae alatae. Re. diafragma staat te laag. Re. scapula is kleiner dan li. Zwemvliezen. Subluxatie der duimen. Hamerteenoperatie. X.: wervels g.b.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	+ K T	—	—	—	+ SP K	+	+	++	+	6

Bijzond.: Hevige dorst. Herhaalde discisies zijn nodig geweest bij de lensextirpaties. Verder strabismusoperaties. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+ PI	—	—	+ K T	—	+ P	—	+ ELP Pa	+	+	++	+	7

Bijzond.: Vroeger herhaalde malen griep en anginae. Tonsillectomie. Scapulae alatae. Rozenkransvingers.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 17	V	12j	+	173,0	180,0	42,5	79,0	20,5	11,8	100,0	106,5	24,5	7,0	+	++	+
			St20	+24,5	104,0		45,7	11,9	6,8	57,8	61,6	14,2	4,0	V	AB	
				+14,2					14,9			39		++	VT	
		Op 7 jaar:		136,0	139,0									T		

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Visus re.: 4/36 met S-3 en li. 5/36 met S-15. Astigmatisme. Klachten vanaf 6 jaar.
Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/85. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over 3 I.C.R. li. = bij inspanning. P2 luider dan A2. X.: prominerende conus P., verder g.a. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 710 ml – U.Hopr.: 44,95 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 18	M	12j	+++	158,0	162,0	50,0	73,5	18,5	11,3	87,5			8,0	+	+	+
			St1	+10,5	102,5		46,5	11,8	7,2	55,4			5,1	T	VT	
				+6,6					15,4			40				

Ogen: L.L. naar boven. L.E.-. Geen miosis. Visus met S-5 re.: 2,5/10 en li.: 1/6. Klachten vanaf 5 jaar. Astigmatisme.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/70. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Geen souffles. X.: wat brede aortaschaduw en sterk geprononceerde aortaknop, sterk pulserende hili vooral li. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 2020 ml – U.Hopr.: 145,77 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 19	M	12j	++	174,5	175,0	51,0	75,5	21,0	11,8	93,0		24,0	7,0	+	+	+
			St2	+27,0	100,3		43,3	12,0	6,8	53,3		13,8	4,0	VT	AB	
				+15,5					15,6			41			VT	
		Op 14 jaar:		187,0								43				

Ogen: S.L. cong. L.E.-. Geen miosis. Visus met S-1,5 re.: 0,5/60 en li.: 6/10. Astigmatisme.

Cardiov.: Op 12 j: geen cardiale kl. of s. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. T.: 149/90. Pols r.a. S.s.1 over de A. = na inspanning en diast.s. onder op het sternum? Op 14 jaar: geen cardiale kl. of s. Hartgrootte =. Geen souffles te horen. X.: iets bol hart met prominerende P. boog. E.C.G.: wandering pacemaker. Kloks-gewijs gedraaid.

14 j: U.Vol.: 950 ml – U.Hopr.: 109,69 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+++	+	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	6
		I					P		PD En					

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+++	+	6
							Hv P		P En					

Bijzond.: Scapulae alatae. Disproportioneel lange grote tenen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	—	—	—	+	—	+	+	—	++	+	6
			GS				P		P En					

Bijzond.: Op $1\frac{1}{2}$ jaar al slecht zien, doch toen nog geen lensdislocatie te vinden. Op 4 jaar wel. Op 12 jaar acuut reuma?

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 20	M	12 ¹ / ₂ j	— —	167,5 +17,0 +10,2	177,0 105,7	49,0	77,0 45,9	20,5 12,2	10,8 6,4 14,0	94,0 56,1		24,5 14,6 42	8,2 4,9	+	+	—
														T	AB VT	

Ogen: S.L. cong. L.E.—. Miosis. Hyperm.

Cardiov.: Behalve lichte dyspnoe d'effort geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. A2 luider dan P2. Ictus heffend en diffuus in 4 I.C.R. S.s. 1–2 over de punt zonder uitstraling. X.: alleen in de tweede schuine stand iets bol hart; verder g.b. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 900 ml – U.Hopr.: 100,85 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 21	V	13j	+	159,0 +5,0 +3,2	159,0 100,3	40,0	67,0 42,1	19,5 12,3	10,0 6,3 14,9	90,0 56,6	97,0 61,0	23,0 14,5 38	7,0 4,4	—	+	—
			St23												AB VT	

Ogen: Cong. L.L. L.E.—. Miosis. Correctie re: S-10 en li.: S-6. Astigmatisme.

Cardiov.: Pijn re. in de thorax bij lopen, niet typisch als bij angine d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1 over de punt en A., zachter na Valsalva.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 22	M	13j	++	162,0 +9,0 +5,6	162,0 100,0		73,5 45,4	19,0 11,8	10,3 6,4 14,0	94,5 58,3				+	—	+
			St8											V		
		Op 15 jaar:		184,0	182,0 98,9	65,0	81,0 44,0	20,0 10,9	103,0 55,9	107,0 58,2	30,0 16,3					

Ogen: Cong. L.L. L.E.: li. Glaucoom. Visus re.: 2/20. Klachten begonnen op 5 jaar.

Cardiov.: Lichte dyspnoe d'effort. Buikpijn rond de navel met een dysbasia karakter. T.: 100/0. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus heffend. S.s. 1 over de P. en A. met uitstraling naar de li., thorax-helft en de carotiden. P2 luider dan A2. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 1330 ml – U.Hopr.: 68,86 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	++ PI	+ GS	—	+ K T	—	++ P	—	++ EL PV KEn	+	+	+	+	7

Bijzond.: Driehoekig gelaat. Slecht ontwikkeld oorrelief. Derde tenen liggen onder de tweede.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	++	+ PI	—	+ E	—	—	—	+ He	+++ ElV KEn Pa	+	+	++	+	7

Bijzond.: Te lange traankanaaltjes beiderzijds. Scapulae alatae. Licht debiel. Congenitale doofheid van niet bekend type. Beiderzijds ooroperaties op 6 jaar voor chronische otitis. Grote teen actief 90 graden te dorso-flecteren en duimen passief tegen de handrug en onderarm te krijgen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ I	—	—	++ S T	—	—	—	—	+	+	+	+	6

Bijzond.: Sclerae en conjunctivae abnormaal dik. Ze hebben de consistentie als bij een varkensoog. Uitpuilende ossa frontalia. Lichte zwemvliezen aan de handen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 23	M	14j	++ St9	196,0 +27,5 +14,0	201,0 102,5	78,0	90,0 49,5	24,5 12,5	13,2 6,7 14,7	114,0 58,2			9,4 4,8	+	+	+
												47		V ++ T	VT	

Ogen: Cong. L.L. naar temporaal boven. L.E. -. Miosis. Visus met S+8 re.: 1/60 en li.: 5/10. Vlekje op de iris. Strabismus conv. re.

Cardiov.: Behalve dyspnoe d'effort en hartkloppingen geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. over alle ostia zonder uitstraling en = na inspanning. X.: hart wat bol, doch niet path. vergroot, de aorta lijkt A.P. iets breed, doch blijkt in de schuine standen normaal. E.C.G.: incompleet R.B.B.

16 j: U.Vol.: 1350 ml - U.Hopr.: 47,92 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 24	M	14j	---	196,0 +37,5 +19,2	197,0 100,5	59,0	87,0 44,4	22,5 11,5	12,3 6,3 14,1	111,0 56,1	117,5 59,9	27,0 13,8 45	8,0 4,1	+	+	++
														V	AB ++ VT	

Ogen: Cong. L.L. naar het glasvocht. L.E.-. Geen miosis. Li. blind na ablatio. Visus re.: 3/4. Hyperm.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus in 7 I.C.R. Geen souffle. Verdubbelde tweede toon aan de punt.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 25	V	15 ¹ /2j	---	173,0 +10,5 +6,1 131,0	167,0 96,5	52,0	79,0 45,7	20,5 11,9	11,2 6,5 14,2	89,5 51,7	95,3 55,1	25,0 14,5 39	7,5 14,5	+	+	+
		Op 7 jaar:												El VT K	AB VT	

Ogen: S.L. L.E.-. Miosis. Visus met S-6 re.: 5/10 en li.: 5/30. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Op 7 jaar: hart g.a. X.: sterk uitgesproken aortaknop. Op 16 jaar: T.: 110/80. Pols r.a.

16 j: U.Vol.: 1010 ml - U.Hopr.: 47,38 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+	+	+	+	—	—	++	++	+	+	+++	+	10
			GS	C AsT Li+	KS T			He	SEL D HK En					

Bijzond.: Trage lich. ontwikkeling. Veel dorst. Zeer nerveus. 1 breukoperatie. Scapulae alatae. Flinke zwemvliezen aan handen. Handwortelbeentjes convex naar volair. Clinodactylie alleen van de vierde en vijfde vingers.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+	++	+	+	—	++	+	++	+	+	—	—	9
		I	GS	C	S T		P	He	PD Pa En					

Bijzond.: Cong. pes cavus. Lang vanaf de geboorte. Scapulae alatae. Cubiti valgi. Duimen te subluxeren in prox. I.P. gewricht. Herhaalde operaties gehad aan de onderbenen en voeten om het lopen te verbeteren, o.a. peesverkortingen. Endocrinologisch onderzoek volledig g.b. Wordt ter remming van de groei behandeld met oestrogenen, schijnbaar met succes. Zithoogte 94 en pubis-hielafstand 107 cm.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	8
		PI		C AsT Re+ AtT	K C7 S T	Vg	P	He	SEI PV KEn					

Bijzond.: Bij de geboorte al lange vingers. Altijd moe. Enuresis. Zwemvliezen aan de handen. Eén maal pneumonie. Zij kan de vingertoppen spontaan overstrekken. Op 7 jaar sterke groeijlijntjes in de lange pijpbeenderen. Beiderzijds zijn het radiuskopje, het capitulum humeri en de laterale humeruscondyl hypoplastisch en is er een cong. luxatie van de radiuskopjes in de proximale radioulnaire gewrichten. De radius is relatief te lang. Ook is er een subluxatie in het distale radioulnaire gewricht en een afwijkende vorm van de distale ulnauiteinden. De polsen staan in sterke pronatiestand. Scapulae alatae. De wervels zijn hoger en smaller dan normaal (kubisch). Er bestaan exostosen aan de verschillende gewrichten. Er is een bekken van Otto met zeer diepe heupkommen en een ankylose der heupgewrichten. De trochanter major staat re. 2 vingers hoger dan li. Bij lopen houdt ze de knieën gebogen en kantelt het bekken naar li. onder. De lendenlordose is enorm versterkt. Er is een flexiecontractuur van de re. knie.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 26	V	16j	+	189,0	185,0	65,0	82,5	22,5	12,5	103,5	111,5	27,5	6,5	+	+	+
			St28	+26,5	97,9		43,6	11,9	6,6	54,8	59,0	14,5	3,4	T	AB	
				+14,0					15,2			41			VT	

Ogen: S.L.: li. L.E.-. Geen miosis. Myopie 5 D. *Gonioscopisch onderzoek oogkamerhoek g.b.* Klachten vanaf 5 jr. *Cardiov.:* Dyspnoe d'effort al bij gewoon lopen. Angine d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 149/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over 3 I.C.R. li. parast., zachter na Valsalva. Dubieus ook zachte praes.s. aldaar. A2 = P2. X.: mogelijk iets brede aorta ascendens; verder g.a. E.C.G.: g.a.

16 j: U.Vol.: 2250 ml – U.Hopr.: 55,27 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 27	M	16 ^{1/2} j	— — —	179,5	189,0		84,0	24,0	13,6	102,5	108,0	28,3	8,6	—	+	++
				+9,0	105,3		46,8	13,4	7,6	57,1	60,2	15,8	4,8		AB	
				+5,0					16,2			44			VT	

Ogen: D.L. cong. L.E.-. Miosis. Visus re.: 0,7 met S-4 en li.: 0,2 met S-26.

Cardiov.: Geen cardiale klachten of s. L. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. Ictus diffuus, heffend, in I.C.R. 6-7. Pols r.a., niet celer. S.s. 2 over de punt met muzikaal bijgeluid, zachter na Valsalva.

16 j: U.Vol.: 1135 ml – U.Hopr.: 93,90 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-M	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 28	V	17j	— — —	169,0	180,0	61,5	77,3	21,0	11,9	95,3	103,3	23,0	7,0	+	+	—
				+6,0	106,5		45,7	12,4	7,0	56,4	61,1	13,6	4,1	V	V	
				+3,6					15,4			40		++		
														+		

Ogen: S.L. cong. naar temporaal. L.E.: re. en li., waarvoor 5 operaties nodig waren. Geen miosis. Hyperm.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over A. en het bovendee van het st. zonder uitstraling en iets zachter na inspanning. A2 luider dan P2. X.: g.d.a. E.C.G.: g.a.

20 j: U.Vol.: 1180 ml – U.Hopr.: 53,43 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	+ PI	—	++ C AsT Re+	+ Lo T+Lu	+ Vg R	+ P	—	+ SEI PD HKEn Pa	+	+	+	+	8

Bijzond.: Bij de geboorte was de patiënte al zeer lang en mager en leek de li. heup dikker dan de re. Zij is pas op 3 jaar gaan lopen. Op vijf jaar is ze, na de mazelen, drie dagen blind geweest. Twee maal pneumonie. Epilepsie zonder voorafgaand trauma. Scapulae alatae. De li. spina iliaca v. sup. en bilplooï staan resp. 2 en 1 cm hoger dan de re. X.: schedel en bekken g.a. Verminderde lendenlordose. X.: thoracale en cervicale Wk: g.a. I.Q.: 75. Infantiel. Bilirubine 1,2 E (indirect).

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	—	—	+ S	+ C AsT Li+	+ S T—Lu	—	++ Vg P + Hv	—	++ Pa	+	—	+++	+	6

Bijzond.: Dolichosténomélie, kromme rug en hoge borst, al bij de geboorte. Eén maal pneumonie. Scapulae alatae. Cubiti valgi. Zeer dunne huid. Met succes geopereerd voor retentio testis, testes nog wel wat klein. Extirpatie mediale deel van het os naviculare voor doorgezakte voeten. Vergrote beweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	++	+ C	+ S Lu	+ Vg Hp	+ P	—	+ SP DEn Pa	—	—	+++	—	7

Bijzond.: Moeder had een huidruptie tijdens de graviditeit. Congenitaal pecten carinatus en losse gewrichten. Vaak verkouden. Eén maal pneumonie. Chronische sinusitis. Moe. Maagklachten. Scapulae alatae. Re. been 1¹/₂ cm korter door een afwijking aan de heup. Vaak door knieën en enkels zakken. Op 13 jaar afstand pubis—grond 15 cm groter dan de afstand pubis—kruin en alle epifysairlijnen bijna gesloten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 29	V	17j	+++ St1	182,0 +19,5 +10,7	183,6 100,9	66,0	85,0 46,7	21,0 11,5	12,5 6,9 14,7	102,5 56,3	110,5 60,7	27,0 14,8 39	7,0 4,4	+	+	—
														V ++ T	VT	

Ogen: Cong. L.L. L.E.—. Geen miosis. Visus re.: 1/10 met S-8 en li.: 2,5/10 met S-6. Astigmatisme.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt en A. en mediost. met muzikaal bijgeluid, luider na inspanning en zonder uitstraling. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: verticaalstand.

19 j: U.Vol.: 1280 ml – U.Hopr.: 41,34 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 30	M17j		+++ St5	165,0 —3,5 —2,1	180,0 109,0	49,0	80,0 48,5	22,0 13,3	13,0 7,9 16,2	93,5 56,7			7,5 4,5	+	+	++
												40		V ++ T	AB VT	

Ogen: S.L. cong. naar onderen. L.E.—. Geen miosis. Visus re.: $\frac{1}{2}$ /60 en met S+9 tot 1/10 en li.: 2/60 en met S+9 tot 1/10. Astigmatisme.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, verder geen cardiale kl. of s., T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

X.: g.a. E.C.G.: g.a.

20 j: U.Vol.: 1040 ml – U.Hopr.: 35,55 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 31	M	17j	+++ St4	191,0 +18,5 +9,7	197,0 101,1		87,0 45,5	24,0 12,6	13,5 7,1 15,5	106,0 55,5	114,0 59,7	28,5 14,9	9,0 4,7	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: S.L. naar boven. L.E.—. Miosis. Astigmatisme. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, verder geen cardiale kl. of s. Li. grens 2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus in 6 I.C.R. Geen souffles.

17 j: U.Vol.: 1480 ml – U.Hopr.: 46,97 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+ E	—	—	—	—	+ PEn Pa	+	—	+	+	6

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	++	+ PI	+ GS	++ C AtT AsT Re+	+ KS T	+ HP	+ P	+ V	+ PD K	+	—	+++	++	9

Bijzond.: Debiel, nerveus, analfabeet. Duizeligheidsaanvallen e.c.i., waarschijnlijk op epileptische bodem. Scapulae alatae. Gauw moe. Re. alleen verkromming van de pink. Subluxatie van de li. hand naar ulnair.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+ S	+ C AtT AsT Li+	—	—	—	—	+ PV En Pa	—	—	+++	+	6

Bijzond.: Gauw moe. Rozenkransvingers.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 32	M	18j	+++ St5	171,0 —3,0 —1,8	184,5 107,9	54,0	82,5 48,3	22,0 12,9	12,0 7,0 14,5	92,0 53,8			7,0 4,1	+	+	—
												41		V ++ T	AB VT	

Ogen: S.L. cong. L.E.—. Geen miosis. Visus re. en li.: 1/300 en met S-3: 3/10. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt en li. carotis = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

21 j: U.Vol.: 290^l ml – U.Hopr.: 7,95 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 33	M	19j	— — —	170,0 —4,0 —2,4	175,0 102,9	51,0	75,5 44,4	22,5 13,2	11,8 6,9 15,4			25,0 14,7 42	7,0 4,1	+	+	—
														VT	AB VT	

Ogen: S.L. naar boven. L.E.: re. Geen miosis. Myoop. Strabismus li. Klachten vanaf 5 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort bij sterke roker; verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens 1/2 v. li. van st. S.s. 1 over alle ostia met uitstraling naar de carotiden en re. thoraxhelft. P2 luider dan A2. X.: hart niet vergroot, licht prominierende conus P. E.C.G.: g.a.

19 j: U.Vol.: 270^l ml - U.Hopr.: 18,64 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 34	V	19j	— — —	177,0 +14,0 +7,9	184,0 103,9	47,0	80,5 45,5	19,8 11,2	11,6 6,6 14,4	97,0 54,8	103,5 58,5	25,5 14,4 41	8,0 4,5	++ T	+	+
															AB VT	

Ogen: S.L. cong. naar temporaal. L.E.—. Geen miosis. Visus met S+13: re. en li.: 5/10.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 35	M	21j	— — —	188,5 +12,0 +6,4	?	70,0	87,0 46,2	27,0 14,3	14,5 7,7 16,7	103,0 54,6	109,0 57,5	29,0 15,4 48	9,0 4,8	+	+	+
														ELV K +++ T	AB VT	

Ogen: L.L. L.E.—. Miosis. Visus met S-14: 1/2, beiderzijds, door de lens kijkend, en naast de lens kijkend S+11 nodig. Klachten begonnen op 2 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a., niet celer. Hart niet vergroot. Schavende s.s. 1–2 over de punt en de 2 I.C.R. li. parast. iets zachter na Valsalva. E.C.G.: Kleine Q3. ASD?

21 j: U.Vol.: 1230 ml – U.Hopr.: 43,05 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	— AtT	+	+	+	—	++ SPD KEn Pa	+	—	+++	+	6
					KS T	HP	Vg							

Bijzond.: Debiel. Scapulae alatae. Li. contractuur van alle vingers en re. alleen van de pink. Tenen 4 en 5 niet verlengd. Subluxatio patellae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	+	+	—	—	—	+	+	+++	+	+	7
		I		E	K T									

Bijzond.: Congenitaal pecten excavatus en lange dunne vingers. Debiel. Veel dorst. Enuresis. Zeer nerveus. Trage lichamelijke ontw. Rachitis gehad. Scapulae alatae. Testes normaal van grootte. Lichte baard- en snor- en geringe okselbehaaring. Pubisbehaaring horizontaal begrensd. Penis vrij klein. Normale libido. Lichte zwemvliezen aan de handen. Laterale tenen wijzen naar mediaal. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	—	—	++	—	++	+	+	+	+	6
	H			C			P							

Bijzond.: Scapulae alatae. Contracturen alleen van de 3 laterale tenen. Alle tenen wijzen naar lateraal. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. Zij kan duimen actief op de handrug leggen. Pubis-kruinafstand 83 cm = 46,9 procent van lengte en pubis-hiel afstand is 95 cm = 53, 1 procent van lengte.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	+	—	—	+	+	—	—	+	+++	+	6
		P	GS	C AsT Re+			P	V						

Bijzond.: Debiel. Spastisch. Trage lichamelijke ontw. Zeer nerveus. Chronische otitis vanaf 1 jaar. Visus daalt bij bukken. Scapulae alatae. Huid droog en weinig elastisch. Zwemvliezen aan handen. Sterk gebogen claviculae. Enkele blauwrode striae op de schouders. Cubiti valgi. Handen naar ulnair afgeweken in M.C.P. gewrichten. Dikke knieën en enkels zonder drukpijn of hydrops.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 36	M	22j	— — —	183,5 +7,0 +3,8	195,0 106,3	72,5	86,0 46,8	21,5 11,7	11,5 6,3 13,4	105,5 52,0		28,0 15,3 43	8,0 4,4	+	+	+
														T	A V	

Ogen: L.L. cong. L.E. beiderzijds op 1 jaar. Geen miosis. Cong. nystachmus. Astigmatisme. Visus re.: 5/30 met S+8,5 en li.: 5/50 met S+11,5. Vlekje op de linker cornea.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort sinds 8e jaar. Hartkloppingen. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 150/110. Pols r.a. A.A. femoralis pulseren matig. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S. thrill aan de punt. Lichte s.s. over alle ostia zonder P.M., iets zachter na inspanning. A2 luider dan P2. X.: hart vergroot, hili iets te fors, aorta g.b., geen notches in de ribben. E.C.G.: g.a.

24 j: U.Vol.: 1250 ml – U.Hopr.: 39,88 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 37	M	23j	— — —				84,0	24,0	13,0	92,0				+	+	—
			St15	163,0	180,0									T	AB	
		Op 15 jaar:		—1,0	110,4							46			VT	

Ogen: S.L. L.E.: re. Geen miosis. Visus li.: 6/24 met S-11. Exofthalmus li. Klachten vanaf 4 jaar.

Cardiov.: Op 15 jaar: Behalve dyspnoe d'effort geen cardiale kl. of s. T.: 145/90. Hart niet vergroot, doch iets verplaatst naar re., zachte s.s. punt. X.: g.a. E.C.G.: g.a. Op 20 jaar: X thorax: g.a.

Op 22 jaar: Dyspnoe d'effort en oedemen, nycturie. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. A2 luider dan P2. E.C.G.: rechtsbelasting. COR PULMONALE.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+ GS	+ E	+ K T	—	+ P	+ V	+ SP KEn	+	—	—	++	9

Bijzond.: Op 1 jaar was hij nog heel dik, en daarna is hij lang en slank geworden. Enuresis. Zeer nerveus. Hyperthyreoidie? Neurotisch. Periodiek spierslaptten. Eén maal pneumonie. Vroeger bronchitis. Vluchtend voorhoofd en asymmetrisch gelaat. Lichte zwemvliezen aan de handen. Eén maal operatie voor scheef neustussenschot.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ P	—	+++ C	+++ KS T AsT	—	+ Ev C	—	—	+	+	+	+	7

Bijzond.: Op 15 jaar: Histamine refractaire achylia gastrica. Hypochrome anaemie. Beiderzijds Babinsky en Rossolimo. Benen spastisch. Reflexen aan li. been hoger dan aan re. Pseudoclonus li. knie. Clonus li. voet. Vibratiezin aan de benen gestoord. Ca 9,7 mgpct, P 4 mgpct, A.P. 28,4E (Bodansky). Calciumuitscheiding urine per 24 uur op Snapperdieet: 491 mg.

Op 16 jaar: Laminectomie Th 6–8. Ook hierna bleek er een stop te zijn in de liquor ter hoogte van T3, zodat opnieuw geopereerd werd. Er werd geen tumor gevonden. De liquor onder het blok bevatte veel eiwit en het blok bleef bestaan. Er ontstond een spastische paraplegie van de benen. Bij de operatie was veel vet gevonden aan de binnenkant van de dura, en zeer pezig bindweefsel rijk aan elastine. De diagnose werd uiteindelijk gesteld op een blokkade t.g.v. een kyfosciose. Botfoto's: osteoporose. Beginnende visbeenwervels in lumbaalstreek. Ca 8,9 mgpct. Zure P. 3,6E (normaal tot 2,4) A.P. 11,4E, M.C.I.: 8,7 en Ph. I.: 5,5.

Op 23 jaar: Debiel. Moe. Veel hoofdpijn. Zeer nerveus. Stotteren. Op 11 jaar benigne cyste uit een rib re. verwijderd. Kyfosciose en pecten carinatus sinds zijn 11e jaar. Beide zijn extreem ernstig. Het sternum puilt dermate sterk uit, als een soort snavel, *dat men er een hand achter kan leggen*. De botleeftijd was op 15 jaar 2 jaar achter. Thoracale wervels afgeplat met gedeformeerde, gesubluxeerde costo-transv. gewrichten. Ook de lumbale wervels waren sterk afgeplat met irregulaire dekplaten en zeer hoge disci intervertebralia. Open boog SI. Er bestond een hypoplasie van het os pubis en os ischii links met endorotatie, waardoor het foramen obturatorium daar kleiner en de spina ischiadica daar groter lijkt dan rechts. Lichte protusio acetabuli. Verdikte epifysen van knieën en ellebogen. De thorax wordt als een blok bewogen. Er is een zware respiratoire insufficiëntie. Geleidingsdoofheid links.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 38	M	23j	+++ St9	199,0 +22,5 +11,3	200,0 100,5	77,3	89,0 44,7	22,0 11,1	13,0 6,5 14,6	113,5 57,0	121,0 60,8		9,5 4,8	+	+	+
												50		V +++ T	AB VT	

Ogen: L.L. naar temporaal boven. L.E.-. Miosis. Visus re.: 5/15 met S+15 en li.: 5/7 met S+15^{1/2}.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Zachte s.s. over A. en P. = na inspanning, zonder uitstraling. Lichte praes. s. over A. en P.? X.: g.a. E.C.G.: Verticaalstand.

23 j: U.Vol.: 2020 ml – U.Hopr.: 39,62 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 39	M	24j	--- St14	187,5 +11,0 +5,9	195,0 100,4	72,5	83,5 44,5	22,5 12,0	12,2 6,6 14,6	101,0 53,8		31,0 16,5 46	8,4 4,5	+	+	+
														El	AB VT	

Ogen: Cong. L.L. naar het glasvocht. L.E. beiderzijds. Geen miosis. Correctie re.: +6 en li.: +10.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

26 j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 38,96 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 40	V	26j	+++ St5	166,5 +4,0 +2,4	173,0 103,9	57,0	74,0 44,4	20,0 12,0	11,0 6,6 14,9	96,0 57,6	104,5 62,8	25,0 15,1	8,0 4,8	+	+	—
														VT	VT	

Ogen: Cong. L.L. Re.: herhaalde malen ablatio en ten slotte enucleatio op 28 jaar. Ook li. ablatio en luxatie naar het glasvocht. Visus li.: 1/10 met S+11,5. Iritis.

Cardiov.: Al jaren dyspnoe d'effort, doch verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/100. Pols r.a. Li. grens in de M.c. lijn en re. grens mediost. Geen souffles. A2 luider dan P2. X.: hart iets naar links verplaatst door de skoliose, iets fors, doch niet pathologisch vergroot. Aorta g.b. E.C.G.: verticaalstand.

29 j: U.Vol.: 940 ml – U.Hopr.: 20,79 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	+	—	+++	—	++	++	+	—	—	7
				E	K TLu		P		D Pa					

Bijzond.: Prominerende supra-orbitaalwallen. Sterk uitpuilende tweede ribben en distale radiusuiteinden. Duimen in M.C.P. gewrichten te subluxeren. Lichte extensiebeperking van de polsen. Laatste 3 tenen wijzen naar mediaal. Patellae te subluxeren.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	+	+	—	+	+	+	+	—	++	+	6
				C AsT Li+	KS T		P	Ha	D					

Bijzond.: Zeer nerveus. Visus verandert met de stand van het hoofd. Asymmetrisch achterhoofd. Tweede tenen wijzen met hun topjes naar lateraal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	—	++	—	+	+	++	—	—	++	+	7
		I			S TLu		Vg P	V	SP KEn					

Bijzond.: Migraine. Voet- en rugklachten. Zwemvliezen aan de tenen. Clinodactylie alleen van de pinken. Accessoire longkwab met cyste + een aberrerend vat uit het diafragma dat daarheen ging, verwijderd.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 41	M	26j	+++ St4	192,0 +18,0 +9,4	197,0 102,6	70,0	88,5 46,1	19,8 10,3	12,4 6,5 14,0	108,5 56,5	116,0 60,4	24,0 12,5 43	8,0 4,2	+++ T	++ AB VT	—
		Op 16 jaar:		184	187,0	74,0			11,5							
		Op 22 jaar:		188,5	203,5	66,9			12,8							

Ogen: S.L. naar boven. L.E.-. Geen miosis. Myopie: 20 D. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Op 16 jaar: T.: 145/80. Pols r.a. S.s. over alle ostia. Hart niet vergroot. X.: g.a.

Op 22 jaar: Geen duidelijke souffles. X.: a. ascend. niet verwijd; descend. wat breed, hart g.b.

Op 26 jaar: T.: 130/90. Pols 70, r.a. licht celer. Lichte capillairpols. Li. grens 1-2 v. buiten de M.c. lijn met licht heffende ictus in 5-6 I.C.R. en re. grens 1-2 v. li. van het st. S.s. 1 over de A., zachter na Valsalva. Staande geen souffles.

26 j: U.Vol.: 2000 ml – U.Hopr.: 36,84 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 42	V	30j	—	177,0 +14,5 +8,2	174,0 98,3	65,0	74,0 41,8	22,0 12,4	11,7 6,6 15,8	95,0 53,7		23,4 13,2	8,0 4,5	+ V ++ T	+ VT	+

Ogen: L.L. naar boven. L.E.-. Miosis. 6 maal oogoperatie. Ablatio. Visus met S+4,5 re.: $\frac{1}{2}$ en li.: 2/300. Perifere pigmentaties in beide retinae. Pupilectomie li. Exofthalmus. Klachten vanaf 4 jaar.

Cardiov.: Hartkloppingen in aanvallen, lijkend op supraventriculaire tachycardie. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 135/85. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1 zonder P.M. over alle ostia = na inspanning. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: verticaalstand.

31 j: U.Vol.: 1160 ml – U.Hopr.: 38,28 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 43	V	30j	+++ St4	186,5 +24,0 +12,9	187,3 100,6	77,0	83,5 44,2	19,7 10,6	12,0 6,4 14,4	104,0 55,8	112,0 60,1	27,0 14,5 43,5	8,8 4,7	+ VT	+ B VT	+
		Op 17 jaar:		187,0	192,0	62,0			12,0							

Ogen: S.L. naar boven. L.E. Miosis. Hyperm. Astigmatisme. Klachten vanaf 11 jaar.

Cardiov.: Alleen hartkloppingen, verder geen cardiale kl. of s. T.: 125/75. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. Verdubbelde tweede toon aan de punt. X.: g.a.

30 j: U.Vol.: 1610 ml – U.Hopr.: 34,16 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	7
		P	S		K Lu	R HP	Vg C Hv							

Bijzond.: Pijn onder in de rug.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	—	+	—	+	+	++	+	—	—	+++	+	7
		I		E		HP	P Hv	V	SP En					

Bijzond.: Moeder van moeder congenitale blindheid, kort en dik. Perifere pigmentaties in beide retinae. Pupil-
ectopie li. Nerveus. Gauw moe. Exofthalmus. Veel rugpijn. Restless legs. Vijfde tenen bezitten slechts 1 falanx.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	+	—	+	—	+	+	+	—	+	—	—	6
			GS		S T		Vg P	V	P					

Bijzond.: Op 7 jaar pas snel gaan groeien. Achterste deel van de bovenkaak beiderzijds uitpuilend tot ver in de
mond. Tubair catarrh gehad.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 44	M	31j	+++ St1	190,5 +16,5 +8,1	201,5 105,8	76,0	91,5 48,0	23,5 12,3	13,3 6,9 14,5	109,0 57,2	118,0 61,9	27,0 14,1 45	8,5 4,5	+	+	+
														++ T	B VT	

Ogen: L.L. naar boven. L.E.-. Miosis. Visus re. en li.: 3/10 met S-4,5. Astigmatisme. Klachten vanaf 6 jaar.
Cardiov.: Chronische bronchitis met dyspnoe d'effort, verder geen cardiale kl. of s. T.: 120/70. Pols r.a. celer.
 Capillairpols. Emfyseem. Hart niet vergroot. S.s. 1 over 3 I.C.R. li., zachter na inspanning. P2 luider dan A2.
 X.: g.a. E.C.G.: g.a.

34 j: U.Vol.: 975 ml – U.Hopr.: 45,94 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 45	V	33j	+	167,0	171,0	53,0				97,0				+	+	—
			St11		102,4					58,1				V	AB	
		Op 36 jaar:		165,0	174,0	58,0	76,0	19,0	11,5	94,0	101,0	26,0	7,0	++	VT	
				+2,5	105,5		46,1	11,5	7,0	57,0	61,2	15,8	4,2	T		
				+1,5					15,1							

Ogen: S.L. naar temporaal boven. L.E.+. Miosis. Ablatio. Visus met S+9 en C+1 re. en li.: 0,5. Astigmatisme.
Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over punt.

35 j: U.Vol.: 2000 ml – U.Hopr.: 38,36 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 46	V	33j	+++ St4	187,0 +24,5 +13,1	188,0 100,5	70,0	84,0 44,9	21,2 11,3	13,0 6,9 15,5	104,0 55,6	111,5 59,6	26,8 14,3 43	8,0 4,3	+	+	—
		Op 26 jaar:		158,0	159,0	73,0			10,5					VT	VT	

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Hyperm. Klachten vanaf 12 jaar.
Cardiov.: Op 26 jaar T.: 95/65. Systolisch piepend geruis over de punt en mediost. X.: hart vergroot, aorta descendens even te zien.
 Op 31 jaar: Hartkloppingen en steken onder de li. mamma. T.: 120/80. Pols r.a. S.s. over de punt en P. Hart niet vergroot. X.: hart normaal, geen ontrolde aorta, wel even de aorta desc. te zien. E.C.G.: brede QRS in I, diepe Q in AVL, neg. T in II, atriumextrasystolen.
 Op 33 jaar: angine d'effort et de repos, hartkloppingen met irregulaire pols. Geen decomp. klachten. T.: 130/80. Pols r.a., hart niet vergroot, veel ventriculaire extrasystolen. S.s. 2 over de punt en 4 I.C.R. li., zachter na Valsalva. Geringe capillairpols.

33 j: U.Vol.: 1275 ml – U.Hopr.: 30,75 mg – S.Hopr.: 48,6 y

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+	+++	+	7
		I		E	KS T		P Hv	V						

Bijzond.: Nerveus. Zonula volkomen intact. Pas op 14 jaar snel gaan groeien. Prominerende supra-orbitaal-wallen. Handwortelbeentjes convex naar volair.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	+	+	+	+	++	+	+	++	+	+	9
		I		E	S T	Vg	P	V	P					

Bijzond.: Ogen 3 maanden na de geboorte nog gesloten. Zeer nerveus. Venectasieën op de thorax en bovenbuik. Buitenste 3 tenen wijzen naar mediaal. Weinig schaam- en okselbehaarig en hypoplastische mammae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	—	+	—	+	—	+	—	+	+	+	7
		I			S TLu		Vg P		PD En					

Bijzond.: Pinken veel sterker in contractuurstand dan de andere vingers. Cubiti valgi. Mannelijke pubisbehaarig en sterke beenbehaarig. Zwemvliezen aan de handen. Li. oor is kleiner dan het rechter.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 47	M	36j	+++ Stl	197,0 +23,0 +11,7	194,0 98,5	76,0	88,0 44,7	24,0 12,2	13,0 6,6 14,8	108,0 54,8	115,0 58,4	30,0 15,2 47	7,5 3,8	+	+	+
														++ T	AB VT	

Ogen: S.L. naar nasaal boven. L.E.-. Geen miosis. Lenstroebelingen. Visus met S-9 is re.: 3/10 en li.: 1/60. Klachten vanaf 18 jaar.

Cardiov.: Rookt veel, doch hoest niet veel. Dyspnoe d'effort en oedemen. Licht emfyseem. T.: 120/80. Pols r.a. Hart: g.a. X.: g.a. E.C.G.: verticaal, kloksgevijs gedraaid hart.

38 j: U.Vol.: 1500 ml – U.Hopr.: 59,55 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 48	V	39j	+++ Stl	189,0 +26,5 +14,0	186,0 98,4	76,0	83,3 44,1	22,5 11,9	12,5 6,8 15,0	109,0 57,7	117,0 61,9	30,0 15,9 43	7,0 3,7	++ T	+	+
															AB VT	

Ogen: S.L. naar boven. L.E.-. Geen miosis. Visus re.: 3/10 met S-4,5 en li.: 3/10 met S-4,5 en C-2. Cataract. Klachten vanaf 6 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en hartkloppingen, doch verder geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over alle ostia, zachter na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: kloksgevijs gedraaid hart.

40 j: U.Vol.: 1300 ml – U.Hopr.: 25,35 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 49	V	41j	—	153,0 —9,5 —6,2	167,0 109,1	41,0	73,5 48,0	19,0 12,4	11,0 7,2 14,9	91,0 59,5		23,6 15,0 40	7,2 4,7	+	+	—
														VT	AB VT	

Ogen: S.L. cong. L.E.-. Geen miosis. Visus re. en li.: 6/36 met S-3. Strabismus divergens.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 125/80. Pols r.a. Hart 1 v. vergroot naar li. Ictus heffend. S. thrill punt. Laats. s. 2 over de punt luider na inspanning. PHONOC.: holos. s. over de punt met uitstraling naar de li. oksel. X.: hart en aorta g.d.a. E.C.G.: Verticaalstand, lichte li. hypertrofie. Waarschijnlijk lichte mitraalinsufficiëntie.

43 j: U.Vol.: 850 ml – U.Hopr.: 28,32 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	++	—	+	++	—	+	+	++	+	8
				E	KS T		P Hv	Ha He cong.						

Bijzond.: Laat gaan lopen wegens weinig spierkracht en overbeweeglijke gewrichten. Veel in kinderkolonies geweest. Bij moeheid gaat hij schudden met het hoofd. Prominerende ossa frontalia. Scapulae alatae. Veel dorst. Twee maal pneumonie en één maal nefritis gehad. H.N.P. gehad. Toppen der tenen wijzen naar mediaan.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	+	—	+	+	++	+	+	++	+	7
					K T		P Hv	V	PD HK En					

Bijzond.: Pas flink gaan groeien op 6 jaar en voorheen kort en dik. Eén maal otitis. Corneatroebelingen. Scapulae alatae. Scheuermann.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	++	++	+	+	+	+++	+	+	+++	+	9
				C AsT Li+	KS T	Vg	P Hv	V He	SP DV HK En					

Bijzond.: Op 12 jaar gelegen met hartafw.: reuma? Zeer smalle kromme neus. Cubiti valgi. Kyfoscoliose pas sinds haar 14 jaar. Was vroeger langer dan anderen. Wijd bekken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 50	M	45j	+	184,0	187,0	71,5	81,0	22,5	12,4	105,0	112,0	26,0	9,0	+	+	+
			St22	+10,0	101,6		44,6	12,2	6,7	57,1	60,9	14,1	4,8	VT	AB	
				+5,4					15,3			45			VT	

Ogen: S.L. cong. L.E.-. Miosis. Hypermetropie.

Cardiov.: Chronisch hoester. Atypische pijnsteken in de thorax. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 120/90. Pols r.a.

Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Geen souffles. P2 luider dan A2.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 51	M	45j	+++	161,5	169,0	51,5	71,5	19,0	10,5	86,0			7,4	+	+	—
			St6	-12,5	104,6		44,3	11,8	6,5	53,2			4,6	El	AB	
				-7,8					14,7			42		VT	VT	

Ogen: Cong. L.L. Beiderzijds L.E. Miosis. Blauwe randen om de cornea. Corneatroebelingen. Het re. oog staat lager dan het li. Visusverandering bij andere stand van het hoofd.

Cardiov.: Chronisch hoester. Geen cardiale kl. of s. T.: 135/80. Pols r.a. Licht emfyseem. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt = na inspanning. X.: li. V. bol. Elongatie, doch geen verbreding van de aorta. E.C.G.: resp. arhythmie.

46j.: U.Vol.: 1150 ml. - U.Hopr.: 21,86 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 52	V	48j	+++	176,0	178,0	65,0	79,0	19,3	11,6	98,0	104,5	26,0	8,0	+	+	—
			St4	+13,5	101,1		44,9	10,9	6,6	55,7	59,4	14,8	4,5	V	VT	
				+7,7					14,7			42		++		
														T		

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Hyperm. Klachten vanaf 7 jaar.

Cardiov.: Alleen hartkloppingen bij opwindning. Verder geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

48 j: U.Vol.: 1600 ml - U.Hopr.: 21,86 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 53	M	49j	+++	180,0	187,0	63,5	84,3	23,0	13,0	101,0			7,5	+	+	+
			St5	+6,0	103,9		46,8	12,8	7,2	56,1			4,2	V	AB	
				+3,3					15,4			44		++	VT	
		Op 19 jaar:		183,0		60,0			11,3			36,0		T		

Ogen: Cong. L.L. naar onderen. L.E.-. Geen miosis. Visus re.: 4/10 met S+1 en li.: 2/60 met S+9. Glaucoom. Strabismus.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, oedeem en angine d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de re. a.carotis = na inspanning. X.: bolle li. V., even prominierende conus P. E.C.G.: g.a.

51 j: U.Vol.: 1020 ml - U.Hopr.: 30,60 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+	+	++	+	8
		I	GS		K T			V						

Bijzond.: Debiel. Asociaal. Emfyseem. Veel gebruik van nicotine en alcohol. Prominerende supra-orbitaalwallen. Verdikking van de proximale I.P. gewrichten van de handen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+	+	+	8
	H			C	K T		P	V Ha						

Bijzond.: Zeer nerveus.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	+	+	+	++	+	+	—	+	—	+	9
		I	S	E AsT Re+	S Lu	R	P	V He	PD V En					

Bijzond.: Waarschijnlijk acuut reuma gehad op 19 jaar.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	—	+	+	++	+	+	+	—	+++	+	8
		I	S	AtT	S T	HP	C	V	VD Pa					

Bijzond.: Debiel. Twee maal pneumonie. Van kindsbeen af, aanvallen met bewustzijnsdaling, hevige buikpijn en mictiedrang. X.: sella g.b.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 54	M	49j	+++ St6	161,5 —12,5 —7,7	170,0 105,3	55,0	76,0 47,0	19,0 11,8	11,2 6,9 14,7	89,0 55,1	94,5 58,5	24,0 14,8 40	7 4,3	+	—	—

Ogen: Cong. L.L. L.E.: li. Miosis. Cataracta cong. Visus verandert bij andere stand van het hoofd. Blauwe ringen om de corneae.

Cardiov.: Dyspnoe en angine d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 55	V	50j	+++ St6	?	?	?	73,0	19,5	11,2	90,0			7,0	+	+	—
														V	V	

Ogen: Cong. L.L. L.E.: li. Miosis. Ablatio.

Cardiov.: Decompens. kl., doch geen decomp. s. Pols 104 r.a. met ventriculaire extrasyst. Hart niet vergroot en geen souffles. Oedeem aan de enkels. Hartkloppingen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 56	M	69j	— St3	172,0 —2,0 —1,2	174,0 101,1	62,0	74,0 43,0	21,8 12,7	12,8 7,4 17,3	90,0 52,3		21,0 12,2 42	8,0 4,6	+	+	+
														VT	AB	VT

Ogen: S.L. cong. naar boven. L.E.+. Miosis. Visus re. en li.: 2/24 met resp. —16 en —17. Myopische fundus. Re. oog: maculadegeneratie, papilla alba. Li. oog: coloboma.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 160/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. Verkalking aortaknop. E.C.G.: verticaal hart, incompleet R.B.B.

71 j: U.Vol.: 1920 ml – U.Hopr.: 34,64 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 57	V	70j	+++ St1	162,0 —0,5 —0,3	171,5 105,9	50,0	83,0 51,2	20,0 12,3	12,5 7,7 15,1	99,5 61,4	106,5 65,7	26,0 16,0 42	8,2 5,1	+	++	—
														ELV ++ T	AB	VT

Ogen: D.L. naar boven. L.E.—. Geen miosis. Visus re.: 6/10 met S+13 en li.: 4/10 met S+15. Bilateraal cataract, vlekjes op beide corneae. Anisocorie. Klachten vanaf 30 jaar.

Cardiov.: Lichte decomp. klachten, doch geen decomp. s. T.: 120/70 en pols r.a. Hart niet vergroot. S.S. 1–2 over de A. X.: wat geslingerde aorta, verder g.a. E.C.G.: horizontaalstand, sterke kloksgewijze draaiing en enkele supraventriculaire extrasystolen.

72 j: U.Vol.: 980 ml – U.Hopr.: 23,69 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	+	+	—	—	++	—	+	+	++	+	6
		I		E	KS T			V						

Bijzond.: Eén maal otitis en pneumonie. Emfyseem bij chronisch hoester.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	—	+	—	+	—	—	—	+	?	?	?
		I	GS		S T		Hv							

Bijzond.: Steeds moe. Eén maal pneumonie en pleuritis. Chronisch hoesten. Neurotisch. Rozenkransvingers.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	++	+	—	—	++	—	+	—	+++	—	6
				E	K T			He						

Bijzond.: Caverneuze longtuberculose gehad, één maal pneumonie. Emfyseem. Vier maal een operatie voor hernia inguinalis. Handwortelbeentjes wat convex naar volair. Buitenste tenen wijken met hun topjes naar mediaan af.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	++	++	—	+	++	+	++	+	+++	+	9
				C AtT	KS T		P	V + P	P En					

Bijzond.: Eén maal pneumonie. Vernauwd bekken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
C 58	M	73j	+++ St1	172,0 -2,0 -1,2	172,5 100,3	54,0	81,0 47,1	21,3 12,4	12,9 7,5 16,0	98,5 57,3	105,5 61,3	28,0 16,3	7,5 4,4	++ V + EIT	+ AB VT	—

Ogen: D.L. E.L.: re. Geen miosis. Visus met S + 13 re.: 3/10 en li.: 6/10. Astigmatisme. Megalocornea re.: 17 en li.: 14 mm. Visusverandering bij een andere stand van het hoofd. Na lensectirpatie hypotonie van het re. oog. Klachten vanaf 18 jaar.

Cardiov.: Chronisch hoester met dyspnoe. Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: fors hart met elongatie van de aorta. Zware hili. E.C.G.: lichte linksbelasting, incompleet R.B.B.

75 j: U.Vol.: 740 ml – U.Hopr.: 16,67 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 1	V	5j	---	107,0 -2,5 -2,3	113,0 105,6	17,0		13,7 12,8	8,8 8,2			16,2 15,1	5,2 4,9	++ V + EL	++ VT + AB	—

Ogen: G.a., met name geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 2 over de P. en 1 over de punt met uitstraling naar de carotiden en de li. oksel. P2 luider dan A2. X.: forse li. V., verwijding van de aorta ascend. en aortaboog. E.C.G.: g.a.

7 j: U.Vol.: 400¹ ml – U.Hopr.: 29,36 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 2	V	12 ¹ / ₂ j	—	179,0 +28,0 +15,6	175,0 97,2	56,0	78,0 43,6	19,5 10,9	11,9 6,6 15,3	97,0 54,2	103,5 56,9	25,0 14,0	8,0 4,5	+ T	++ A V	+

Ogen: G.b., met name geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Angine d'effort en hartkloppingen, verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Li. grens 1 v buiten de M.c. lijn en re. grens 1-2 vingers li. van st. Geen souffles. Extracardiaal s.klikgeluid, weg na Valsalva. X.: hart g.a., duidelijke verwijding van de aorta ascend. E.C.G.: g.a.

12¹/₂ j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 52,70 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	—	++	—	+	++	—	—	+	+++	+	6
			S		S		P	He						
					T		Hv	+						
								V						

Bijzond.: Eén maal pneumonie gehad. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	—	+	+	+	—	++	+	—	+++	+	7
		I	S		S	V			SPD					
					T				H					

Bijzond.: Moeder erg geschrokken tijdens de graviditeit. Moeder had struma. Patiënte was 57 cm bij de geboorte. Zij is vaak verkouden en heeft drie maal een pneumonie gehad. Veel dorst. Prominerende ossa frontalia. Scapulae alatae. Congenitale flexiecontracturen. Buiging van de ulna naar radiaal. De tweede tenen staan naar lateraal gericht en 3, 4 en 5 naar mediaal, waarbij de laatste over de tweede heen liggen. X op 3 jaar: lengte grote teen 8 cm, tweede teen 7,9, duim 7 en middenvinger 9 cm. Grove botstructuur. Extreem lange metacarpalia en metatarsalia en proximale falangen. Calcaneusspoor.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	+	—	+	++	—	+++	+	+	—	—	7
		PI		C		R	P							
				AtT										

Bijzond.: In de familie wel cong. afw. als debilitas, angiomen en V.S.D. Zeer nerveus. Vaak pneumonie en sinusitis. Subluxatie der kaken. Cubiti valgi. Kan hand actief in hoek van 120° met de arm brengen. Toppen en middenving. staan in hyperextensie. M.C.I. 9,5, Ph. I. 5,5. Botleeftijd normaal. Kleine sella turcica. X.: bekken en wervels: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 3	M	16 ¹ / ₂ j	—	174,0 +5,5 +3,2	184,0 105,7										++ VT	
		Op 18 ¹ / ₂ jaar:		182,0	191,0	61,2										

Ogen: Alleen leesbrilletje. Geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Op 16¹/₂ jaar: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: klokgewijs gedraaid hart. Op 18¹/₂ jaar: Chronisch hoesten, dyspnoe d'effort en hartkloppingen. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/70. Li. grens 2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Diast. s. over de 2 I.C.R. re., die later ook hoorbaar werd over de andere ostia. Tekenen van aorta-insuff. X.: hart licht vergroot, harttaille verstreken, versterkte tekening in de longen, duidelijke verwijding van aorta ascend., arcus en desc.; van aorta abd. niets met zekerheid te zeggen. HARTCATHETERISATIE: g.a. E.C.G.: verticaalstand, li. hypertrofie, ventriculaire extrasystolen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 4	M	18j	— — — St17	191,0 +17,0 +8,9	199,0 104,2	72,0	88,0 46,1	24,7 12,4	13,4 7,0 15,2			27,4 14,3	9,3 4,8	+	—	—
		Op 15 jaar:		175,0	178,0	52,8										
		Op 17 jaar:		188,0		68,9										

Ogen: G.a., met name geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Op 15 jaar: Behalve paraesthesiën in de benen, geen cardiale kl. of s. T.: 185/100 li. = re. Tensie aan de benen niet te meten. Oscillogram: vrijwel geen uitslagen aan beide benen. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan re. st. rand. S.s. over alle ostia, re. en li. parasternaal, over de carotiden en ter hoogte van de scapulae. Ter hoogte van Th. 4-5 re. en op de schouder li.: pulsaties voelbaar. A.A. femorales, tibiales post. en dorsales pedis aan geen van beide zijden te voelen. Circulatietijd: 13 sec. X.: hart niet vergroot, notches in verschillende ribben. HARTCATHETERISATIE: g.a. ANGIOGRAM: hypoplasie van de aorta ascend. boog en desc. en sterke collaterale circulatie. Aneurysma van de sinus Valsalvae. E.C.G.: PQ: 0,14 sec., QT: 0,34 sec., veel neg. T toppen. Bij operatie vond men inderdaad een hypoplasie van de aorta met een 3,8 cm lange stenose in de aorta descend. en enige aneurysmatisch verwijde aa. intercostales ter plaatse. Dit stenotisch gedeelte werd verwijderd en vervangen door een graft. Er werd geen P.A. onderzoek verricht. De operatie had geen succes.

Op 17 jaar: Geen klachten. T.: 190/110. Hart als voren. X.: de aorta ascend. lijkt nu iets verbreed.

Op 18 jaar: Geen cardiale kl. of s. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus heffend in 5 I.C.R. Blazende s.s. over alle ostia met P.M. over de P. en uitstraling naar de carotiden, li. thorax en re. scapula = na inspanning. T.: 170/130. Beenarteriën beiderzijds niet palpabel.

Op 20 jaar: Geen klachten. T.: 150/110. Hartgrootte als voren. S.s. als voren, ook hoorbaar op de rug li. en re. Geen decomp.s. X.: hart iets fors, aorta ascend. sterk gekromd en licht verwijd. Aortaknop prononceert. E.C.G.: Linkshypertrofie.

20 j: U.Vol.: 1950 ml – U.Hopr.: 56,86 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+				+	+		+	++						
				E	S		P	He						
				AsT	LuS									
				Li+	T									
				AtT										

Bijzond.: Vanaf zijn tweede jaar hoesten. Bronchieëctasieën in beide ondervelden. Chronische sinusitis en rhinitis. Allergisch neusslijmvlies. Eén maal pneumonie. Hoort matig. Eén maal operatie voor hernia umbilicalis en twee maal voor hernia inguinalis. Gespleten gehemelte. Zwemvliezen aan de handen. Moe, lusteloos en slechte eetlust. Weerstand in abdomen: aneurysma aortae? Torsiescoliose van lumbale Wk met mogelijk halfzijdige overgangswervel. Plotseling $\frac{1}{2}$ jaar later gestorven. Geen obductie.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	+	+	+	—	+	—	+	—	—	+++	+	6
				E	KS		P		SP					
					T									

Bijzond.: Op 17 jaar was de botleeftijd 15 jaar. X.: lumbale WK en I.V.P.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 5	M	38j	+++ St13	199,0 +25,0 +12,6	200,0 100,5	80,0	93,0 46,7	24,0 12,1	14,0 7,0 15,1	120,0 60,3	127,0 63,8	30,0 15,1 47	7,5 3,8	+	+	+
														V +++ T	AB VT	

Ogen: G.a., met name geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart iets naar li. verplaatst, doch niet vergroot en geen souffles. FONOCARDIOGRAM: g.a. X.: g.a. E.C.G.: g.a. Op 36 jaar, na tillen, plots pijn in het abdomen. Op 37 jaar met succes geopereerd voor een aneurysma van de aorta abdominalis en iliaca comm. met excisie en graft. P.A.: elastische degeneratie.

38 j: U.Vol.: 1380 ml – U.Hopr.: 31,40 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 6	V	45j	+++ St9	183,0 +20,5 +11,2	187,0 102,2	80,0	81,0 44,3	22,0 12,0	12,0 6,6 14,8	107,0 58,5			8,0 4,4	+	+	—
												43		VT	A VT	

Ogen: Geen lensdislocatie. Geen miosis. Visus re.: 5/10 met S-0,5 en C+2 en li.: 5/10 met S-1,5 en C+1,5. Astigmatisme. Strabismus. Klachten vanaf 40 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en hartkloppingen, verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Diast.s. 1-2 over st. en A. met uitstraling naar de carotiden en luider na inspanning. X.: hart fors, doch niet path. vergroot, duidelijk te forse li. V. en verbreding van de aorta ascend. en arcus. E.C.G.: horizontale stand.

47 j: U.Vol.: 1500 ml – U.Hopr.: 26,52 mg — 45 j: S.Hopr.: 42 y

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 7	V	57j	+++ St4	166,0 +3,5 +2,1	173,5 104,5	71,0	79,0 47,6	19,0 11,4	11,5 6,9 14,6	93,0 56,0	95,5 59,9	23,5 14,2 40	7,5 4,5	+	+	—
		Op 44 jaar:		167	174									T V	V	

Ogen: Geen dislocatio lentis of miosis. Correctie re.: S+0,5 en li.: S+1. Visus 10/10. Astigmatisme. Klachten vanaf 40 jaar.

Cardiov.: Op 44 jaar: Eén aanval met pijn in de thorax en shock, en daarna herhaalde aanvallen van pijn interscapulair met bewustzijnsverlies. Pols 80 r.a. V.D. niet verhoogd. Art. radialis re.: — en li.: zwak +. Art. carotis re.: — en li.: +, met syst. thrill. AA. femorales re. = li.: +. Hart niet vergroot. Linker supraclaviculaire ruimte verstreken met ruwe s.s. X.: aneurysma aortae asc. reikend tot de a.anonyma. Diffuse verbreding van de aorta ascend., elongatio aortae en lokaal spoelvormige verwijding van het distale deel van de arcus. Na persen verwijdt de aorta zich nog meer.

Op 54 jaar: Koortsaanval met goede reactie op antibiotica. A.radialis re. zwak + en li. +. T.: re. 140/0 en li.: 90/0. A.carotis re.: zwak + en li.: +. Beenarteriën pulseren goed. Pulserende tumor li. supraclaviculair. S.s. en diast.s. over het hele praecordium met P.M. over manubrium sterni. Bloedkweken –.

57 j: U.Vol.: 1425 ml – U.Hopr.: 18,97 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	++	++	—	+	++	+	+	+	+++	+	9
			S	CAsT	KS		P	V						
				Re+	T			+						
				AtT				Ha						

Bijzond.: Zwaar bij de geboorte. Had al een kyfose op 7 jaar. Voetoperatie bilateraal en operatie voor hamertenen op 19 jaar, bilateraal. Verder drie maal aan varices geopereerd en één maal aan neusseptum. Op 15 jaar bij een lengte van 195 cm groei sterk vertraagd. Li. been 2 cm korter dan het re. Zithoogte 93 cm. Scapulae alatae. Vóór de hamerteenoperatie schoenmaat 49. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	++	+	6
								He	P					
								V	KEn					

Bijzond.: Zeer nerveus. Eén maal operatie voor een liesbreuk.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	+	—	++	++	+	—	—	+	+	7
			GS		KS		P	V	D					
					T				Pa					
									En					

Cardiov.: Op 55 jaar: T. re.: 145/110/60 en li.: 130/90/60 en aan benen 180/80. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn. Li. supraclaviculair pulserend vat. S.s. en diast.s. over het gehele hart met P.M. over de A. Geen decomp. Normale arteriële pulsaties. X.: hart flink vergroot naar li. Li. V. te bol. Aorta enorm verwijd en geëlongeerd. Zij pulseert sterk. E.C.G.: linkshypertrofie.

Op 57 jaar: Sterke dyspnoe d'effort en oedemen. Angine d'effort. V.D. licht verhoogd. Lever niet vergroot. Li. grens 2 v. buiten de M.c. lijn. re. grens aan li. st. rand. Lichte s.s., praes. roffel en diast. s. over de punt. Sterk continu geruis over de aorta.

Bijzond.: Vroeger tuberculosis pulmonum.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
D 8	M	57j	— — — St32	185,0 +11,0 +6,0	192,0 103,8	69,5	75,0 40,5	20,0 10,8	11,5 6,2 15,3	101,0 54,6		22,6 12,2 43	8,0 4,3	+	+	+
														V ++ T	AB VT	

Ogen: Geen dislocatio lentis en miosis. Amblyopie van li. oog. Anisocorie. Strabismus. Klachten vanaf 6 jaar.
Cardiov.: Alleen hartkloppingen en verder geen cardiale kl. of s. T.: 130/60. Pols ra.. Hart niet vergroot. Diast.s. 1 over de A. A2 = P2. Geen decomp. FONOC.: Diast.s. over de A. X.: li. V. iets fors, aorta g.b. E.C.G.: g.a.

58 j: U.Vol.: 1300 ml – U.Hopr.: 25,29 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea1	V	3j	+++ St21	109,5 +14,5 +13,2	113,0 103,2	20,0	48,8 44,6	12,5 11,4	7,0 6,4 14,3	59,0 53,9		16,5 15,0 27	4,0 3,6	+	+	—
														T	AB V	

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Heffende ictus. S.s. 1–2 over de P. P2 luider dan A2. X.: hart wat fors, doch niet pathologisch vergroot. E.C.G.: g.a.

5 j: U.Vol.: 735 ml – U.Hopr.: 38,89 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea2	M	3j	++ St30	105,5 +18,5 +17,5	104,0 98,6	17,5	45,0 42,7	13,0 12,3	8,0 7,6 17,8	54,5 51,7		15,0 14,2	5,5 5,2		—	

Ogen: S.L. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Mids.s. 2 over de punt. X.: hart iets fors, doch niet pathologisch vergroot. E.C.G.: g.a.

4 j: U.Vol.: 450 ml – U.Hopr.: 62,49 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea3	M	3j	++ St29	Stevig en dik.												
		Op 5 jaar:		123		25,5										

Ogen: S.L.

Cardiov: Hart niet vergroot en geen souffles.

Vergrote Hoppr. uitscheiding (elders bepaald).

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	++	—	—	+	+	+	+	—	—	—	6
		I		E			P Hv	V	PDV					

Bijzond.: Eén maal pneumonie gehad. Gauw moe. Clinodactylie alleen van de pinken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	5
		I		C	Lo T									

Bijzond.: Clinodactylie alleen van de laatste 3 tenen, die naar buiten wijzen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
	+			—	—	+			+			+++	+	?
						R			PV					

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Bijzond.: Familiaire hypercholesterinaemie. Cholesterol 225 mg/100 ml.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea4	M	6j	+++ St21	124,0 +8,0 +6,5	127,0 102,4	24,5	56,3 45,4	15,0 12,1	8,0 6,5 14,2	66,0 53,2		17,5 14,1 31	5,5 5,5	+	+	+

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Ictus heffend. S.s. 1 over de punt.

A2 = P2. X.: hart iets bol, li. V. iets bol, aorta g.b. E.C.G.: g.a.

8j: U.Vol.: 725 ml – U.Hopr.: 21,05 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea5	M	9j	++ St29	Lang en tener.											+	+
		Op 7 ¹ / ₂ jaar:		141		27,5										

Ogen: S.L.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

9j: U.Vol.: 500 ml – U.Hopr.: 40,49 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea6	V	13j	+++ St6	148,5 -6,5 -4,4	148,0 99,7	36,0	65,0 43,8	17,5 11,8	9,5 6,4 14,6	82,0 55,2	88,0 59,3	22,5 15,2 36	7,0 4,7	—	+	+
															AB VT	

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Klachten vanaf 2 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand luider dan A2. Geen souffles. X.: steile li. contour, licht prominierende P.boog. Li.V. iets bol, aorta iets ontrold.

E.C.G.: wat plumpe P-toppen in II, III en AVF.

14¹/₂ j: U.Vol.: 360¹ ml – U.Hopr.: 40,06 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea7	V	14j	+++ St6	157,0 -2,0 -1,3	159,0 101,3	45,0	69,3 44,1	17,5 11,1	10,0 6,4 14,4	87,0 55,4	93,0 59,2	25,0 15,9 38	7,6 4,1	—	—	—

Ogen: S.L. cong. L.E.-. Miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/85. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. verdwijnend bij inspanning. Luide P2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

15¹/₂ j: U.Vol.: 700 ml – U.Hopr.: 44,72 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+ I	—	—	+ S T	—	—	—	—	—	—	++	++	5

Bijzond.: Pas op 2 jaar gaan lopen. Licht uitpuilende ossa frontalia.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
											+			

Bijzond.: Familiaire hypercholesterinaemie. Cholesterol 391 mg/100 ml.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	+ C	—	—	++ P	—	+ PV En	+	+	+	—	4

Bijzond.: Zeer nerveus. Zwikte als kind steeds door de enkels.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+ H	—	—	—	—	—	+ P	—	+ P	—	—	—	—	2

Bijzond.: Flink gebouwd. Scapulae alatae.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea8	M	14j	++ St8	185,0 +26,5 +14,3	185,0 100,0	74,5				108,0 58,4				++ VT +	—	+
		Op 16 jaar:		190,0	195,0 102,6	80,5	84,0 44,2	20,2 10,6	12,0 6,3 14,3	111,0 58,4	119,0 62,6	30,0 15,8	8,0 4,2	El		

Ogen: L.L. Beiderzijds lensextirpatie. Geen miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/60. Pols r.a. Li. grens in M.c.lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1-2 over alle ostia. P.M. over de P. en uitstraling naar de li. oksel = na inspanning. X.: lage longgrenzen, smal hart. E.C.G. g.a.

15 j: U.Vol.: 1800 ml – U.Hopr.: 101,8 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea9	M	18j	++ St9	188,0 +14,0 +7,4	192,0 102,1	75,0	84,0 44,7	22,0 11,7	12,3 6,5 14,7	101,0 53,7			7,5 4,0	+	—	+
												42		VT		

Ogen: L.L. L.E.—. Miosis. Visus re.: 5/20 met S+15 en Li: 5/10 met S+5,5. Strabismus. Klachten vanaf 8 jaar.

Cardiov.: Chronisch hoester met dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over alle ostia = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

20 j: U.Vol.: 1650 ml – U.Hopr.: 46,76 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea10	V	29j	++ St29	174,0 +11,5 +6,6	173,0 99,4	65,0	77,0 44,3	19,0 10,9	11,0 6,3 14,3	97,0 55,8	104,0 59,8	23,5 12,9 38	7,0 4,0	++ T	+	—
														AB VT		

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Strabismus.

Cardiov.: Behalve dyspnoe d'effort, geen cardiale kl. of s. Pols r.a. niet celer. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a.

29 j: U.Vol.: 1020 ml – U.Hopr.: 50,55 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea11	V	42j	+ St10	Groot en dik.					11,0							

Ogen: L.L.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

42 j: U.Vol.: 1650 ml – U.Hopr.: 32,07 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ P	—	+ E	+ K T	—	—	—	+ S	—	—	—	—	5

Bijzond.: Altijd langer geweest dan anderen. Drie maal pneumonie gehad. Droge, ruwe huid. Hoort matig. Prominerende ossa frontalia. Alleen de 3 mediale tenen zijn te lang.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	—	—	+ D En	—	—	+	+	4

Bijzond.: Ruikt en hoort matig.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ PI	—	—	+ K T	—	+ P	—	++ EIP En	+	+	—	—	5

Bijzond.: Vroeger klein geweest. Familiaire hypercholesterinaemie, nl. zichzelf, haar moeder, haar broer, 3 van haar kinderen en een zus van haar moeder. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
									+					

Bijzond.: Vroeger zeer lang en mager. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea12	V	44j	++ St2	170,5 +8,0 +4,7	172,5 101,2	70,5	75,5 44,3	20,0 11,7	11,0 6,5 14,6	93,0 54,5		24,0 14,1 40	6,8 4,0	+	+	+
														T	VT	

Ogen: L.L. Aan beide zijden L.E. Geen miosis. Visus aan beide zijden 6/18 met resp. re.: S+6 en li.: S+10. Een maal oogoperatie met secundair cataract. Astigmatisme. Strabismus. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de 3 I.C.R. li. = na inspanning. X.: klein hart met uitpuilende conus P., aorta g.a. E.C.G.: g.a.

45¹/₂ j: U.Vol.: 1140 ml – U.Hopr.: 30,33 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea13	V	45j	+++ St1	170,0 +7,5 +4,4	173,5 102,1	70,0	81,0 47,6	20,4 12,0	12,3 7,2 15,2	98,0 57,6	106,0 62,4	27,0 15,8 39		++ V +	—	—
														T		

Ogen: Geen D.L. L.E.—. Geen miosis. Iriscoloboom aan onderzijde bilateraal. Visus met S+3 re.: 8/10 en li.: 9/10. Astigmatisme. Strabismus. Klachten vanaf 18 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en oedemen. Verder geen cardiale kl. of s. Geen decomp. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

46 j: U.Vol.: 1680 ml – U.Hopr.: 29,67 mg — 47 jr: U.Vol.: 960 ml – U.Hopr.: 23,29 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea14	M	45j	++ St8	190,0 +16,0 +8,4	191,0 100,5	89,5	82,0 43,2	23,0 12,1	14,0 7,4 17,2	109,5 57,6	119,0 62,6	27,0 14,2 44	7,0 3,7	++ VT +	+	+
														El		

Ogen: Cong. L.L. naar beneden. L.E.—. Geen miosis. Ablatio. Visus re. = li.: 1/36 met S+19. Strabismus. Fundus g.a.

Cardiov.: Behalve lichte oedemen geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot, minimale s.s. over de punt. X.: hart en aorta g.d.a. Prominerende conus P. E.C.G.: PQ-tijd 0,20 sec, incompleet R.B.B.

46 j: U.Vol.: 2250 ml – U.Hopr.: 31,72 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea 15	M	47j	+++ St5	178,0 +4,0 +2,3	181,0 101,7	76,5	80,0 44,9	24,0 13,5	13,7 7,7 17,1	98,0 55,1		23,0 12,9 43	8,5 4,8	+	—	+
		Op 18 jaar:		177,0	175,7				12,7							

Ogen: L.L. naar onderen. Beiderzijds L.E. Geen miosis. Ablatio. Cataract. Klachten vanaf 6 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	+	—	+	+	+	—	—	+	—	5
				E	SLo T		P	V Ha	P En					

Bijzond.: Als kind lang en tener. Gauw moe. Longcyste re. Spondylolisthesis L5. Te diepe heupkommen met coxarthrosis. Zwemvliezen aan de handen. De tweede teen is even lang als de eerste.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	+	—	—	++	—	—	—	+++	—	4
		I			KS T			V Ha						

Bijzond.: Zeer nerveus. Vroeger was zij een zeer mager, zwak kind. Ze hoest van kindsbeen af. Moe. Veel dorst.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	++	—	+	—	—	+	—	—	+	—	+++	+	4
		I		C AsT Li+			C							

Bijzond.: Eén maal niersteen. Twee maal operatie voor ablatio.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	+	+	—	+	—	+	—	—	+++	+	5
				E	S T		C		V Pa					

Bijzond.: Pas dik geworden na gedwongen rust door blindheid. Eerst lang en tener.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea 16	M	48j	+++	166,0	176,0	63,0	74,3	21,0	11,6	90,0			7,0	+	—	—
			St6	—8,0	106,0		44,8	12,6	7,0	54,2			4,2	V		
				—4,8					15,6			40				

Ogen: Cong. L.L. L.E.—. Miosis. Visus re.: 1/300 en li. met S+1: 5/15. Visus verandert met hoofdstand. Blauwe rand om corneae.

Cardiov.: Behalve oedemen geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Emfyseem. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: compleet R.B.B.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea 17	V	50j	+++	174,0	176,0	67,0	79,0	19,5	12,0	95,5	102,0	23,5	8,2	—	+	+
			St4	+11,5	101,1		45,4	11,2	6,9	54,9	58,6	13,5	4,7		AB	
				+6,6					15,2			39,5			VT	

Ogen: S.L. L.E.—. Geen miosis. Correctie S-19 beiderzijds. Klachten vanaf 4 jaar.

Cardiov.: Hartkloppingen en drukkend gevoel in de hartstreek bij opwinding of inspanning. Verder geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. Syst. klikgeluid over de punt, dat verdwijnt bij Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

50j: U.Vol.: 1515 ml – U.Hopr.: 20,18 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea 18	V	70j	++	168	170,0	77,0	77,0	20,0	12,0	89,0			7,0	++	—	—
			St2	+5,5	101,2		45,8	11,9	7,1	52,9			4,1	VT		
				+3,3					15,6			41				

Ogen: L.L. naar boven. L.E.—. Geen miosis. Hypermetropie. Klachten vanaf 6 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over de punt = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

72j: U.Vol.: 1830 ml – U.Hopr.: 23,62 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ea 19	M	85j	+++	Lang en tener.												
			St6													

Ogen: L.L.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	+ K T	—	—	+ V	—	—	—	+++	+	4

Bijzond.: Gauw moe.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	+ C	++ K T	+	+	+ Ha	+ P En	—	—	—	—	5

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	+ Vg C	+ V	+ D	—	—	++	+	5

Bijzond.: Vroeger mager. Arthrogryposis op 13 jaar? Eén maal suïcidepoging.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H

Bijzond.: Geen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-M	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Eb1	V	13j	+++ St12	161,0 +7,0 +4,3	166,5 103,4		74,0 45,9	19,5 12,1	10,5 6,5 14,2	94,0 58,4	100,0 62,1	24,0 14,9 40	8,0 4,8	—	+	++
															AB VT	

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Visus met S—2,5 re.: 6/18 en li.: 6/12. Astigmatisme. Klachten vanaf 6 jaar.
Cardiov.: Van jongsaf pijnsteken in de li. onderarm los van inspanning. Op 3 maanden werd al een soufflé gevonden, die geleidelijk spontaan verminderde. *Nu:* dyspnoe d'effort, lichte pijn in de thorax bij inspanning en hartkloppingen. T.: 110/50. Pols r.a. Li. grens in de M.c. lijn en re.: grens aan de li. st. rand. Laats.s. 2 met rollend karakter, P.M. over 3 I.C.R. en over de P., s.s. 1 over de punt. De s.souffles worden iets zachter na Valvalva. X.: hart iets fors naar links. Verdere gegevens ontbreken.

14 j.: U.Vol.: 640 ml - U.Hopr.: 70,60 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Eb2	V	46j	+++ St4	188,0 +25,5 +13,6	190,0 101,1	97,0	85,0 45,2	19,0 10,1	12,3 6,5 14,5	104,0 55,3	111,0 59,0	24,0 12,8	—	+	+	—
														T	V	

Ogen: Geen lensdislocatie. Geen miosis. Visus 10/10 beiderzijds met S+0,25. Klachten vanaf 3 jaar.
Cardiov.: Geen cardiale kl. of s., behalve wat pijn in de li. thoraxhelft, los van inspanning. T.: 160/70. Pols r.a. celer. Capillairpols. Hart niet vergroot. Diast.s. 2 over mediost., de A. en carotiden = na Valsalva. X.: hart iets fors naar li., iets bolle li. V., aorta g.a. E.C.G.: sinusrithme, verticale stand, notches in de R van AVL, V2 en V3. Gebruikt digitalis. Conclusie: aorta-insufficiëntie.

46 j: U.Vol.: 1275 ml - U.Hopr.: 26,98 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 1	M	3j	+++ St13			20,5	57,5	11,5	9,0 15,7	69,5	76,0	18,0	6,0	—	++	+
															AB VT	

Ogen: Geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of. s. Hart niet vergroot en geen souffles.

3¹/₂ j: U.Vol.: 350¹ ml - U.Hopr.: 22,13 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 2	V	5j	+++ St4	132,0 +22,5 +17,0	?	26,0	56,0 42,4	15,0 11,4	9,0 6,8 16,1	71,0 53,8	75,3 57,0	21,0 15,9	5,5 4,4	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

5 j: U.Vol.: 400¹ ml - U.Hopr.: 24,40 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	+	+	—	+	—	—	++	+	2
		I				R	P		EIV En					

Bijzond.: Buikpijn rond de navel nergens mee samenhangend. Scapulae alatae. De kleine tenen staan naar mediaal afgeweken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	—	—	+	+	+	++	—	—	—	+	4
		I	GS			R	P Hv	V Ha						

Bijzond.: Vale pigmentvlekken, vooral rechts in het gelaat, de nek, de thorax en de re. nierloge. Tot 32 jaar was zij mager. Scapulae ongelijk van grootte. Voetoperatie gehad voor hallux valgus. Sterk behaarde benen. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	+	—	+	+	—	++	+	+	?	?	?
		P	GS	E		Vg	Vr							

Bijzond.: Slecht horend al $\frac{1}{2}$ jaar. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	—	+	—	—	++	++	—	++	+	+	—	+	6
			GS			R	P		P En					

Bijzond.: Draagt een rechthouder voor de rug. Scapulae alatae.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 3	M	5 ¹ / ₂ j	+++ Stl	130,0 +17,0 +13,1	129,0 99,2	25,0	56,5 43,5	15,0 11,5	8,2 6,3 14,5	70,0 53,8	76,2 58,5	23,2 17,8	6,2 4,8	—	+	+
															AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G. :g.a.

7 j: U.Vol.: 925 ml – U.Hopr.: 58,52 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 4	M	6j	+++ Stl	124,0 +8,0 +6,5 141,0	124,5 100,4	23,5	53,6 43,2	14,0 11,3 15,9 9,4 6,7	8,5 6,9 15,9 9,4 6,7	65,0 52,4	70,5 56,9	22,0 17,8 38	5,5 4,4	—	+	+
		Op 19 jaar:		141,0 100,7	142,0			15,9 10,9	9,4 6,7						AB VT	

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Cong. nystachmus. Visus beiderzijds 5/15. Astigmatisme. Strabismus.

Cardiov.: Chronisch hoester. Emfyseem. Intermitterend sputuminfecten. Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70.

Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 over de A. en 1 over de P. zonder uitstraling. A2 luider dan P2. X.: g.a.

E.C.G.: g.a.

8¹/₂j.: U.Vol.: 920 ml - U.Hopr.: 55,97 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 5	M	6j	+++ Stl2	130,0 +14,0 +10,8	134,0 103,1		49,0 37,7	15,5 11,9	9,5 7,3 19,4	71,0 54,6	77,0 59,2	20,0 15,4 35,0	6,0 4,6	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: Geen dislocatio lentis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

7 j: U.Vol.: 750 ml – U.Hopr.: 46,69 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 6	M	6j	+++ Stl3	146,0 +27,0 +18,5	142,0 97,3		64,0 43,8	19,0 13,0	10,0 6,8 15,6	79,0 54,1	84,0 57,5	23,0 15,6	6,2 4,2	—	+	+
															AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	+	—	+	—	+++ P HK En	+	+	+	+	7
				E	K T		P							

Bijzond.: Geen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	7
		I							V H					

Bijzond.: Nerveus. Gauw moe. Eén maal pneumonie. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	—	—	+	+	—	++	++	+	+++	+	7
		I	S	AtT		R	P							

Bijzond.: Geopereerd voor pylorusspasmus. Scapulae alatae. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	H	H
+	—	—	+	—	—	+	+	—	+	+	+	+++	+	6
			GS			Vg R	Vr							

Bijzond.: Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 7	M	6j	+++ St4	121,0 +5,0 +4,1	121,0 100,0		51,5 42,6	13,7 11,3	8,2 6,8 15,9	67,5 55,8	72,0 59,5	20,0 16,5	5,9 4,9	—	+	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

6 j: U.Vol.: 630 ml – U.Hopr.: 45,72 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 8	V	8j	+++ St4	140,0 +14,5 +10,4	135,0 96,2		62,0 44,3	16,5 11,8	9,7 6,9 15,7	81,0 57,9	85,5 61,1	23,5 16,8	7,0 5,0	+	++ AB VT	—

Ogen: Myopie. Geen D.L.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: hart wat fors.

8 j: U.Vol.: 700 ml – U.Hopr.: 41,65 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 9	M	8 ¹ / ₂ j	+++ St1	128,5 +1,0 +0,8	128,0 99,6	26,0	54,2 42,2	15,3 11,9	8,3 6,5 15,3	68,0 52,9	74,5 57,9	18,0 14,0 33	6,2 4,8	—	+	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ruwe s.s. 2 over alle ostia met P.M. over de punt en de 3 I.C.R. li. en over de P. met uitstraling naar de oksels en carotiden = na inspanning. Luide tweede toon aan de punt. P2 luider dan A2. X.: wat zware hilusvaten, verder g.a. E.C.G.: PQ-tijd 0,12 sec; verder g.b.

10 j: U.Vol.: 900 ml – U.Hopr.: 45,23 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 10	M	9j	+++ St4	150,0 +17,5 +11,7	153,0 102,0		64,0 42,7	18,0 12,0	10,0 6,7 15,6	84,0 56,0	91,0 60,7	23,0 15,3	7,0 4,7	—	++ AB VT	+

Ogen: Slechte visus. Geen iridodonesis. Geen miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

9 j: U.Vol.: 1030 ml – U.Hopr.: 42,00 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	+	—	—	++	—	++	—	+	—	—	6
		I	GS	C			P							
				AtT										

Bijzond.: Caput quadratum. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+	++	+	7
		P	GS	C		R	P		HP					

Bijzond.: Bij de geboorte stond de re. schouder hoger, waarvoor zij 2 jaar in het gips heeft gezeten. Cubiti valgi. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	+	—	+	—	+	—	++	+	+	+	—	6
		I	GS		KS		P		EIP					
					T				DV					
									En					

Bijzond.: Van jongsaf zwak kind geweest dat vaak in herstelorden werd opgenomen. Scapulae alatae. Vergroei-de tweede en derde teen beiderzijds tot in het midden van de proximale falanx. Zwemvliesvorming aan de tenen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	+	+	—	—	—	+	—	+++	+	+	++	+	6
		PI	S	AtT			Vg		PV					
							P		KT					

Bijzond.: Re. oor is groter dan het li. Matige genitale ontwikkeling. Kan duim actief op handrug leggen en pink op de andere vingers.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec11	V	10j	+++ St13	157,0 +20,5 +13,1	162,0 103,2		71,5 45,5	19,5 12,4	11,0 7,0 15,4	82,0 52,2	85,0 54,1	23,5 14,9	7,8 4,9	—	++ AB VT	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Geen souffles. X.: g.a.

10 j: U.Vol.: 480¹ ml – U.Hopr.: 26,16 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec12	V	10j	+++ St4	157,0 +20,5 +13,1	161,0 102,5		70,0 44,6	17,0 10,8	10,0 6,4 14,3	92,0 58,6	98,0 62,4	21,0 13,4	6,2 3,9	+	+	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Syst. klik je aan de punt, iets zachter na Valsalva, en weg bij staan.

10 j: U.Vol.: 1020 ml – U.Hopr.: 52,31 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec13	M	11j	+++ St1	152,0 +9,5 +7,0	155,0 101,9	37,5	67,3 44,3	17,5 11,5	10,0 6,6 14,9	86,0 56,6	91,0 59,9	25,0 15,8	7,3 4,8	++ T	+	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over alle ostia, zachter na inspanning. X: g.a. E.C.G.: g.a.

13 j: U.Vol.: 980 ml – U.Hopr.: 26,65 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec14	M	12j	+++ St4	165,0 +17,5 +10,6	?	72,5	?	?	11,0 6,7	?	?	24,0 14,5 40	7,3 4,4	+	++ VT	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

12j: U.Vol.: 990 ml – U.Hopr.: 54,61 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	++ P	+ GS	+ E	+ K T	—	—	—	+	+	+	+++	+	8

Bijzond.: Scapulae alatae. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. 6 tenen aan beide zijden.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ P	+ GS	—	+ S TLu K T	—	++ P	—	++ PVD Pa	+	+	—	+	6

Bijzond.: Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ I	—	+ E	—	—	—	+ V	+ P H	+	—	+	+	7

Bijzond.: Congenitale heupluxatie aan beide zijden.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	—	+ GS	+ C AsT Li+	—	+ Vg R	+ Vg P	—	+ PV En	+	+	+	—	7

Bijzond.: Opening vóór in het gehemelte. Geen onderste oogleden. Nasolabiele spleten waren open bij geboorte. Zeer spitse neus. Kleine testes en penis, pubisbehaarng minimaal en geen okselbehaarng.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 15	M	12j	+++ St12	164,0 +16,5 +10,1	170,0 103,7		75,0 45,7	20,5 12,5	11,0 6,7 14,7	94,0 57,3	101,0 61,6	24,5 14,3 40	8,0 4,9	+	+	+
														VT	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/60. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

12¹/₂j: U.Vol.: 1120 ml – U.Hopr.: 67,47 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 16	M	14j	+	163,5	176,0	44,0	76,0	19,5	11,5	85,0	93,0	22,3	7,2	+	+	+
			St23	+5,0 +3,1	107,6		46,5	11,9	7,0 15,1	51,9	56,9	13,6 42	4,4	T	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 17	M	15 ¹ / ₂ j	+	177,0	186,0	55,5	81,0	22,0	12,5	100,0	108,0	25,0	7,0	+	+	—
			St20	+10,5 +5,9	105,1		45,8	12,4	7,1 15,4	56,5	61,0	14,2 40	4,0	T	AB VT	
		Op 10 jaar:		142	147											

Ogen: Geen dislocatio lentis. Hyperm. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a. Op 17 jaar: als voren, doch nu s.s. 1-2 met P.M. over de A. en P. met uitstraling naar de carotiden, zachter na Valsalva. T.: 160/85. Pols r.a.

17j: U.Vol.: 750 ml – U.Hopr.: 33,05 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 18	V	18j	+++ St12	180,0 +17,0 +9,4	187,0 103,9	55,6	83,0 46,1	20,8 11,6	11,5 6,4 13,8	99,8 55,4	106,5 59,2	24,3 13,5 42	7,5 4,2	+	++ AB VT	+

Ogen: Geen dislocatio lentis. Anisocorie en matige pupilreacties.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, doch geen verdere cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A., niet uitstralend, en zachter na Valsalva. A2 = P2. X.: wat brede aortaknop en prominerende conus P. E.C.G.: g.a.

19¹/₂j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 41,47 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	+	—	+	—	+	+	+	—	++	+	+	+++	+	8
			S	AtT	K T	R	P							

Bijzond.: Van jongsaf zeer lang. Scapulae alatae. Webbed neck. Harrisonse groeve. Kleine penis. Tenen 2 en 3 beiderzijds vergroeid tot aan het proximale I.P.gewricht.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	+	+	+	+	+	—	—	—	++	+	—	++	+	8
		P	S	C	K T				PVD En Pa					

Bijzond.: Donker vlekje, mediaan onder rechts, op de iris, evenals zijn vader. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+++	+	6
					S T				D					

Bijzond.: Is pas flink gaan groeien op 13 jaar.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	+	++	—	—	+	—	+	—	+	+	—	—	+	6
		I			SLo T		P		ElP K					

Bijzond.: Was 60 cm lang bij de geboorte. Spontane pneumothorax gehad op 17 jaar. Gastropbose. Moe. Scapulae alatae. Lengte ligamentum patellae: 5½ cm. Tenen 1, 2 en 3 te lang, en 4 en 5 normaal.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 19	M	18j	+++ St4	186,0 +12,0 +6,5	196,0 105,4	80,0	86,0 46,2	22,0 11,8	12,5 6,7 14,5	110,0 59,1	117,5 63,2	29,7 15,9 45	9,0 4,7	++ T	+	+
		Op 5 jaar:		124,0	126,5 102,0	23,0			8,3 6,7							

Ogen: Geen D.L. Astigmatisme.

Cardiov.: Op 5 jaar: geen souffles. T.: 85/60. X.: hart g.a., aorta desc. even zichtbaar.

Op 18 jaar: geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

18 j: U.Vol.: 1730 ml – U.Hopr.: 49,72 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 20	V	30j	+++ St4	180,0 +17,5 +9,7	189,0 105,0	57,5	89,0 49,4	19,0 10,6	12,0 6,7 13,5	104,5 58,1	111,0 61,7	26,0 14,4 42	8,5 4,8	+	++ AB VT	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en vaak koude handen. Verder geen cardiale kl. of s. Li. grens in de M.c. lijn en re. grens aan de li. st. rand. Geen souffles. A2 luider dan P2.

30 j: U.Vol.: 1450 ml – U.Hopr.: 16,59 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 21	V	34j	+++ St13	187,0 +24,5 +13,1	189,0 101,1		85,0 45,9	22,0 11,8	12,0 6,4 14,4	103,0 55,1	106,0 56,7	28,0 14,9	9,0 4,8	+	+	—
														V ++ T	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 24	V	82j	+++ St5	155,0 —7,5 —4,9	160,0 103,2	45,0	69,0 44,5	19,5 12,6	10,5 6,7 15,2	87,0 56,1			7,3 4,7	—	+	+
												38			AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 170/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	—	+ S	—	—	—	++ P	—	+	—	—	+	+	6

Bijzond.: Bij geboorte al duidelijk te lang. Scapulae alatae. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+ I	+	++ C AsT Li+	++ KS T	+ Vg R	++ P	++ V	++ PDV En	+	+	—	+	10

Bijzond.: Vroeger tubair catarrh gehad en één maal een maagbloeding. Cubiti valgi. Zwemvliezen aan de handen. De 3 buitenste tenen staan in het prox. I.P. gewricht naar mediaal gericht.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	+ C	+ KS T	+ R	—	++ V	+	+	+	+	+	8

Bijzond.: Zithoogte 91 cm. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+ GS	+ E	++ Lo TLu S T	—	+ P	+ V Ha	+ P KEn	+	+	++++	+	8

Bijzond.: Geen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 22	V	45j	+++ St12	185,0 +22,5 +12,2	188,0 101,6	85,0	86,5 46,8	22,5 12,2	12,5 6,8 14,5	107,0 57,8	113,0 61,1	29,0 15,7 45	9,3 5,0	++ El T	+ AB VT	+

Ogen: Geen D.L. Visus re.: 6/12, na corr. met S-0,5: 6/8 en li: 6/60, en na corr. met S-2: 6/18.

Klachten vanaf 10 jaar

Cardiov.: Decompensatieklachten en hartkloppingen. Geen decomp.s. T.: 130/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over alle ostia. X.: aorta ascendens licht verwijd met prominerende aortaknop. Hart wat fors. E.C.G.: horizontale stand, kloksgewijze draaiing.

47 j: U.Vol.: 1420 ml – U.Hopr.: 42,12 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Ec 23	V	60j	+++ St4	173,0 +10,5 +6,1	176,0 101,7		74,0 42,8	20,0 11,6	11,8 6,8 15,9	92,0 53,2	97,0 56,1 42	27,0 15,6	8,0 4,6		++ AB VT	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Moe en hartkloppingen, verder geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart 2 v. naar li. vergroot. S.s. 1 en dubieus ook diast. s. over de punt = na Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

60 j: U.Vol.: 860 ml – U.Hopr.: 31,27 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 1	V	6j	— — — Vader is Fa 14	122,0 +6,0 +4,9	121,5 99,5	21,0	52,0 42,5	14,0 11,4	8,5 6,9 16,3	64,0 52,5	69,0 56,6		6,0 4,9	—	+ AB VT	+

Ogen: Cong. L.L. L.E.—. Geen miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 90/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

6 j: U.Vol.: 560 ml – U.Hopr.: 42,97 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	—	—	+	+	++	+	—	+	+++	+	6
		I				Vg R	P	He V +	DV					
								Ha						

Bijzond.: Familiair ulcus pepticum. Ze was al direct lang, met lange vingers, bij de geboorte. Tragelich. ontwik-
keling. Eén maal pneumonie. Ulcera cruris gehad en vele aborti. Hevige dorst. Had aanvallen van buikpijn en
pijn bij de mictie + pollakurie e.c.i. Drukpijn re. nier en zwelling. re. lies. Sterk gebogen claviculae. Habituele
schouderluxatie. Bovenbenen geëxoroteerd. Op 49 jaar enige dagen heftige buikklachten en daarna shock. Aan-
vankelijk wel herstel, doch kort daarop dood gevonden. Obd. : aneurysma dissecans aortae ascendens met door-
braak naar pericarden uitbreiding tot in de buikaorta en in art. mes. sup. De aortae was zeer fragiel en vertoonde
lichte atherosclerose. 1 1/2 cm lange scheur in de aorta vlak onder de kleppen. Microscopisch: elastische dege-
neratie in de aorta.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	+						+		+	+		
			S						El PV En					

Bijzond.: Bij een breukoperatie li. werd een zeer wijde arteria femoralis gezien.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	1

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 2	V	10j	---	125,0	130,0		59,0	17,5	9,5	69,0	75,0	22,0	6,2	+	+	+
			St25	-11,5	104,0		47,2	14,0	7,6	55,2	60,0	17,6	4,9	VT	A	
				-8,9					16,1			33				

Ogen: S.L. naar temporaal. L.E.-. Geen miosis. Visus re.: 5/20 met S+4 en li.: 3/60 met S+4. Astigmatisme. Strabismus. Klachten vanaf 4 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. Zachte blazende s.s. onder op het sternum, zachter na inspanning. P2 luider dan A2. X.: even prominierende conus P., verder g.a. E.C.G.: g.a.

11 j: U.Vol.: 695 ml – U.Hopr.: 25,47 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 3	V	10j	---	142,0	145,0		63,0	17,0	9,5	73,0	79,0	24,0	6,7	+	+	—
			St25	+5,5	102,1		44,4	11,9	6,7	51,4	55,6	16,9	4,7	VT	AB	
				+3,9					15,1						VT	

Ogen: S.L. naar temporaal. L.E.-. Geen miosis. Visus met S+4 re.: 5/10 en li.: 5/50. Klachten vanaf 5 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols r.a. Hart niet vergroot. Lichte s.s. over de punt, zachter na inspanning. P2 luider dan A2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

11 j: U.Vol.: 1060 ml – U.Hopr.: 65,02 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 4	M	11j	---	148,5	151,0	31,1	66,5	16,5	9,9	85,0	91,0	21,2	7,0	—	++	+
				+6,0	101,7		44,7	11,1	6,1	57,2	60,1	14,3	4,7		AB	
				+4,0					14,9			36			VT	

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Visus beiderzijds 6/10 met S+12. Pigmentarme iris. Licht cataract. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart wat fors, doch niet path. vergroot. S.s. 1 over de punt, zachter na Valsalva.

11 j: U.Vol.: 860 ml – U.Hopr.: 26,06 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 5	M	12j	---	159,0	159,0	41,0	71,0	18,2	10,5	90,0	97,0	24,0	7,0	—	+	—
				+11,5	100,0		44,7	11,4	6,6	56,6	61,0	15,2	4,4		AB	
				+7,2					14,8			39			VT	

Ogen: S.L. L.E.: Li. Geen miosis. Corectopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. Pols r.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ I	—	—	—	—	—	—	+ P	+	—	+++	+	5

Bijzond.: Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ S	+	—	++	+	3

Bijzond.: Scapulae alatae. Vertoont absoluut geen gelijkenis met haar tweelingzuster Fa 2.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	—	—	+	—	—	—	+ P	—	+	+	+	—	+	5

Bijzond.: Enuresis. Zeer kleine testes. Onvoldoende ontwikkeld scrotum. Kleine penis.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	+ Vg P	+ V	+	—	—	—	—	5

Bijzond.: Zwemvliezen aan de handen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 6	M	14 ¹ / ₂ j	—	160,0 —1,5 —0,9	162,5 101,6	46,2	70,8 44,3	19,2 12,0	10,8 6,8 15,3	90,0 56,3			6,7 4,2	+	—	—
												40		V		

Ogen: S.L. cong. L.E.: li. en re. Geen miosis.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand.

S.s. 1–2 over de punt, mediost. en over de A. = na inspanning. X.: hart g.a., aortaknop promineert iets.

E.C.G.: g.a. P2 luider dan A2.

15 j: U.Vol.: 900 ml – U.Hopr.: 74,14 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 7	M	16j	— — —	175,0 +6,5 +3,7	175,0 100,0	65,5	74,0 43,1	21,0 12,0	12,8 7,3 17,3	95,0 54,3	103,0 58,9	26,3 15,0 44	9,0 4,6	—	—	—

Ogen: Bilaterale D.L. L.E.—. Geen miosis. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a., hart niet vergroot en geen souffles.

16 j: U.Vol.: 750 ml – U.Hopr.: 39,24 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 8	M	18j	— — —	171,0 —3,0 —1,8	178,5 104,4	73,0	75,0 43,3	20,1 11,8	10,9 6,3 14,5	93,0 54,4	100,0 58,5		8,0 4,7	+	+	—
												40		T	VT	

Ogen: S.L. naar onderen. L.E.: re. en li. Miosis. Blind. Coloboma iridis. Buftalmus. Glaucoom. Cataracta cong.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A. en punt, luider na inspanning. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

20 j: U.Vol.: 1330 ml – U.Hopr.: 37,45 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 9	M	18j	— — —	163,0 —11,0 —6,8	160,0 98,2	66,0	67,5 41,4	19,0 11,6	10,0 6,1 14,8	85,5 52,2	92,5 56,8	20,0 12,3 44	7,0 4,3	—	—	—

Ogen: S.L. L.E.: re. en li. Geen miosis. Glaucoom.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

18 j: U.Vol.: 2400 ml – U.Hopr.: 51,60 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	+ K T	—	—	—	+ D	—	—	++	—	2

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ PI	—	—	—	+ Vr	+ C	—	—	—	—	+++	+	3

Bijzond.: Psychische stoornissen. Debiel. Op 1 jaar hepatosplenomegalie e. c. i. Rachitis gehad.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	—	—	—	+ S TLu Lo T	—	+ P	—	+ P	—	—	—	—	3

Bijzond.: Rozenkranstenen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ P	—	—	—	—	+ P	—	—	—	—	—	—	0

Bijzond.: Zeer kort en plomp van bouw met korte, plompe extremiteiten. Marchesani syndroom? Broer van Fa10.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 10	V	19j	---	150,0 -13,0 -8,7	143,0 95,3	47,5	68,0 45,3	17,0 11,3	9,2 6,1 13,6	78,0 52,0	83,0 55,3	21,0 14,0 35 ¹ / ₂	7,0 4,7	—	—	—

Ogen: S.L. L.E.: li. Geen miosis. Glaucoom. Klachten vanaf 3 jaar.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

19j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 23,62 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 11	V	20j	---	Volkomen niet de habitus.												

Ogen: L.L. L.E.-. Geen miosis. Myopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 12	V	34j	--	178,0 +15,5 +8,7	180,0 101,1	88,0	80,0 44,9	22,0 12,4	12,0 6,7 15,0	96,0 53,9	103,0 57,4	26,0 14,6 43	8,0 4,5	++ T	+	—

Ogen: D.L. naar boven L.E.-. Miosis? Visus re.: 2/10 en li.: 3/10 na correctie. Myoop.

Cardiov: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X: g.a. E.C.G.: g.a.

34j.: U.Vol.: 1310 ml - U.Hopr.: 35,04 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 13	V	35j	---	171,5 +9,0 +5,2	172,5 100,6	66,5	71,5 41,1	20,2 11,7	11,5 6,7 16,1	93,5 54,5			7,5 4,4	+	—	—

Ogen: S.L. L.E.-. Geen miosis. Visus re.: 1/60 met S—16 en li.: 1/36 met S—12. Glasvochtd degeneratie. Strabismus. Klachten vanaf 6 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 150/100. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s.1 over de punt en de A. met uitstraling naar de carotiden, luider na inspanning. X.: wat sterk uitgesproken aortaknop, verder g.a. E.C.G.: enige atriumextrasystolen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 14	M	35j	---	189,0 +15,0 +7,9	189,0 100,0	74,0	81,5 43,1	21,0 11,1	11,5 6,0 14,1	100,0 52,9	108,0 57,1	27,0 14,3 42 ¹ / ₂	7,5 3,9	—	—	+

Ogen: Cong. L.L. L.E.: re. Geen miosis. 7 oogoperaties gehad.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 170/105. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

36j: U.Vol.: 700 ml – U.Hopr.: 30,38 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
		I												

Bijzond.: Nerveus. Kort en plomp van bouw, met korte plumpe extremiteiten. Marchesani syndroom? Zuster van vorige.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	—	—	—	+	+	+	—	—	+++	+	5
		S					Vg	V						

Bijzond. Vroeger was zij mager en steeds de langste van de klas. Ze gebruikt al jaren pilocarpine.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	2
		I							V	Elv	H			

Bijzond.: Acuut reuma gehad. Reflexafwijkingen aan de benen, nl. zwakke K.P.R. li. en negatieve re. en A.P.R.-aan beide zijden. Geen pathologische reflexen. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	1
		I							V					

Bijzond.: Dochter is Fa1.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 15	M	45j	---	178,0 +4,0 +2,1	183,0 102,8	75,0	81,0 45,5	21,8 12,2	12,2 6,9 15,1	99,0 55,6	105,5 59,3	27,0 15,2 43	7,9 4,4	—	—	—

Ogen: D.L. L.E.: re. Miosis. Klachten vanaf 6 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A., zachter na Valsalva. Pols r.a.

45 j: U.Vol.: 1300 ml – U.Hopr.: 28,16 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fa 16	V	47j	--	160,0 -2,5 -1,6	162,0 101,2	65,0	69,8 43,6	19,0 11,9	10,0 6,2 14,3	90,0 56,3			7,5 4,7	+ T	+ V	+

Ogen: S.L. naar boven. L.E.: re. en li. Miosis. Atrofie van choreoidea, retina en iris. Coloboma iridis. Glasvocht-troebelingen. Strabismus. Klachten vanaf 5 jaar. 11 oogoperaties ondergaan.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. 116. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. = na inspanning. A2 luider dan P2. X.: g a. E.C.G.: horizontaalstand, kloksgewijze draaiing. Kleine QRS-complexen.

49 j: U.Vol.: 2200 ml – U.Hopr.: 14,65 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 1	V	8j	+++ St5	126,0 +0,5 +0,4	124,0 98,4	23,0	51,0 40,5	14,0 11,1	8,0 6,3 15,7	67,0 53,2			5,5 4,4	—	+ AV	+

Ogen: Geen D.L. Lichte myopie. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1-2 over de A. en P., luider na inspanning en uitstralend naar de carotiden, en s.s. 1 over de punt. P2 luider dan A2. X.: duidelijk, ook in de schuine standen, te bol hart. Bolle li. V. Prominerende conus P. Aorta niet goed te beoordelen. E.C.G.: g.a.

10 j: U.Vol.: 530¹ ml – U.Hopr.: 35,01 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 4	V	24j	--	177,0 +14,5 +8,2	178,0 100,6	64,5	78,0 44,2	19,0 10,7	11,4 6,4 14,7	94,0 53,1	101,0 57,1	26,0 14,7	7,5 4,1	+ V	+ AV	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot. S.s. en d.s. 1 over de A. Duidelijke aorta-insufficiëntie. X.: wijde aorta ascendens. E.C.G.: g.a. Geen lues of reuma in de anamnese.

24 j: U.Vol.: 1250 ml – U.Hopr.: 35,70 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	+ K T	—	++ P	—	+	—	—	+++	+	5

Bijzond.: In zijn familie één maal cong. cataract. Was vroeger mager. Nauwe gehoorgangen. Zwemvliezen aan de handen. De tweede tenen zijn even lang als de eerste. Versterkte lendenlordose.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	+ S T	+ Vg	+ P	+ V	++ PVD KEn	—	+	—	—	5

Bijzond.: Debiel. Blind. Veel dorst. Gauw moe. Naar volair convexe handwortelbeentjes.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	++ I	—	+ E	—	—	+ P	—	++ PV KEn	+	+	—	—	5

*Bijzond.:*Gespleten gehemelte en huid.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ I	—	—	—	—	—	—	++ El PV K	—	—	—	—	2

Bijzond.: Was 60 cm bij de geboorte. Scapulae alatae. Clinodactylie alleen van de pinken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 2	M	20j	— —	Volkomen normale lichaamsbouw zonder kenmerken van het syndroom van Marfan.												

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Strabismus convergens en amblyopie.

Cardiov.: Wijde aorta met aorta-insufficiëntie. Geen reuma of lues gehad.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 3	V	21j	— — —	182,8 +18,0 +9,8	187,0 102,3	59,8	81,7 44,7	22,5 11,7	12,5 6,9 15,3	98,0 53,6	105,0 57,5	24,5 13,4 39	7,2 3,9	+	—	+
														V ++ EIT		

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Myopie.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols 34 r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 over alle ostia met P.M. over 2 I.C.R. li. = na Valsalva, met uitstraling naar de carotiden. X.: aorta ascendens mogelijk wat breed. E.C.G.: congenitaal atrioventriculair blok.

21 j: U.Vol.: 880 ml – U.Hopr.: 31,57 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 5	M	32j	— —	197,0 +23,0 +11,7	203,0 103,0	79,0							7,0 3,6		+	
															V	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Angine d'effort, dyspnoe d'effort en oedemen. T.: 130/55. Pols r.a. celer. Li. grens 1½ v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Diast. s. over de punt en de A. Palpabele brede buikaorta. X.: aneurysma van de aorta ascendens, descendens en abdominalis, en van de A. pulmonalis. HARTCATHETERISATIE: g.b. E.C.G.: links-belasting.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fb 6	M	40j	— —	176,0 +2,0 +1,1	?	65,5	80,0 45,5	20,5 11,7	11,8 6,7 14,8	99,0 56,2	106,5 60,5	26,5 15,1	8,0 4,5	+	—	+
														EIV K		

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen card. kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Ruwe s.s. 2 met P.M. over 3 en 4 I.C.R. li. X.: aneurysma van aorta acsendens. E.C.G.: g.a.

40 j: U.Vol.: 400^l ml – U.Hopr.: 26,49 mg

3	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

3	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ P	+	—	—	—	—	—	+ PV En	—	—	—	+	4

Bijzond.: Als kind dik geweest. De vingertoppen wijken naar mediaal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
	+	+ I	—	— AtT				+ He				?	?	?

Bijzond.: Zithoogte 105 cm. Op 13 jaar sterk gaan groeien. Moe. Rugklachten. Re. nier is geëxtirpeerd: multiple infarcten? Glomeruli en vaten van de nier g.b.

G	Vh	Ka	Or	Sn	WK	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ I	—	— AtT	+ K T	—	+ P	—	—	—	+	+	+	5

Bijzond.: Stottert. Imbeciel, evanals zijn zuster. Genitalia g.b.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 1	M	9j	---	134,5 +2,0 +1,5	133,0 98,9	24,0	58,2 43,3	16,3 12,1	9,0 6,7 15,5	71,5 53,2	77,0 57,2	20,0 14,9 34	6,8 5,1	—	+	+
															AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T : 80/35-0. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 over de P., luider na inspanning. P2 luider dan A2. X.: wat bol hart, zonder duidelijke vergroting der ventrikels, aorta g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 2	V	13j	---	160,0 +12,5 +7,8	165,0 103,1	42,5	71,2 44,5	18,7 11,7	10,8 6,8 15,2	90,0 56,3	96,0 60,0		7,2 4,5	+	+	+
												38			AV	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P., luider na inspanning. P2 luider dan A2. X.: g.d.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 3	M	12 ¹ / ₂ j	---	156,5 +6,5 +4,2	154,0 98,4	40,5	66,0 42,2	19,5 12,5	9,7 6,2 14,7	80,0 52,1	? ?	? ?	5,5 3,5	—	+	++
															AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 met P.M. over mediost. en 3 I.C.R. re. luider na inspanning en in li. zijligging. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 700 ml - U.Hopr.: 44,53 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 4	M	14j	---	159,0 +0,5 +0,3	158,0 99,4	41,5	68,0 42,1	17,2 10,8	10,0 6,3 14,7	90,0 56,6		19,0 12,0	7 4,4	+	+	+
		Op 8 jaar:		151,0	149,0	en	zithoogte	77,5			38			V	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Chronischhoester met licht gestoorde longfuncties en dyspnoe d'effort; verder geen cardiale kl. of s. T.: 110/85. Pols r.a. Hart niet vergroot. S s. 1 over mediost. Lever 1 v. palpabel. P2 luider dan A2. X.: hart niet vergroot, mogelijk enige prominentie van de aortaknop, doch in schuine standen aan aorta g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ PI	+	—	—	—	++ P	+ He	+++ VHK En	+	+	++	+	7

Bijzond.: Trage geestelijke en lichamelijke ontwikkeling. Scapulae alatae. Zwemvliesvorming aan de tenen. De tweede tenen wijzen naar lateraal. Broer van Fc 2, 7, 9 en 11, en van K 9, 15 en 36.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	—	+ S	—	+ Vg P	+ He	++ EIP VHK T	+	+	+	+	8

Bijzond.: Lange hals. Scapulae alatae. Zus van Fc 1, 7, 9 en 11, en van K 9, 15 en 36.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	++	+ P	+	+ E	+ S T	—	++ Vr C	—	++ EIP V	+	+	—	—	8

Bijzond.: Debiel. Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ PI	—	++ E AsT Li+	+ K T	—	+ Vg	—	+ P H	+	+	—	—	6

Bijzond.: Familie van vaders kant veel lange en tengere mensen. Moeder had tuberculose tijdens de graviditeit. Trage lichamelijke ontw. Otitis gehad aan beide zijden. Cryptorchismus, kleine testes en penis. Matige secundaire beharing. Subluxatio talo-naviculare. Versterkte lendenlordose.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 5	M	16j	---	151,0 -11,5 -7,6	152,0 100,7	40,0	?	17,0 11,3	11,7 7,7	77,0 50,0		20,2 13,4 35	6,5 4,3	++ El PV K	+ AB VT	--

Ogen: Geen D.L. Strabismus convergens.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, verder geen cardiale kl. of s. T.: 110/60. Pols r.a. Hart verplaatst naar links. S.s. 1-2 over de P. = na inspanning. X.: hart niet vergroot, wel verplaatst; verder g.a. E.C.G.: g.a.

17 j: U.Vol.: 700 ml - U.Hopr.: 25,71 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 6	M	16j	---	150,0 -18,5 -12,3	153,2 102,1	34,0	69,5 46,3	18,5 12,3	10,5 7,0 15,1	83,5 55,7	88,0 58,7	22,5 15 36	6,7 4,5	—	+ AB VT	—

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Myopie. Amblyopie.

Cardiov.: Decompensatie. T.: 110/60. Pols r.a. Bij obductie: pulmonaalstenose en A.S.D. Hartgewicht 350 gram.

Li. V. 13 mm en re. V. 8 mm dikte van wand. Aorta niet verwijd. Lichte elastische degeneratie van de aortamedia.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 7	M	17j	---	179,0 +6,5 +3,5	188,0 105,0	57,5	80,5 44,9	21,5 12,0	12,0 6,7 14,9	101,0 56,4		24,5 13,7 39	8,0 4,5	+ T	+ AB VT	+

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Strabismus convergens.

Cardiov.: Hartkloppingen en pijnen bij diep ademen retrosternaal. Verder geen cardiale kl. Geen decomp. T.: 140/85. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt. A2 luider dan P2. Gedurende enige dagen pericardiaal wrijven gehoord, later niet meer. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 9	M	25j	---	177,0 +0,5 +0,3	184,0 103,9	62,0	79,0 44,6	21,0 11,9	12,0 6,8 15,2	98,0 55,4	104,5 59,0	22,5 12,7 43	8,5 4,8	—	+ AB VT	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/75. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. en 2-3 over het midden van het sternum, ter hoogte van de derde rib, luider na inspanning. P2 luider dan A2. X.: hart iets bol. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	++ E	+ S T	+	+ C	+ He	+ SP KHT	+	—	+++	+	7

Bijzond.: Congenitale athrogryposis, hypertelorisme, pecten excavatus en obstipatie. Hydrocefalus. Lang open gebleven fontanellen. Gauw verkouden. Twee maal pneumonie gehad. Scapulae alatae. Clinodactylie, alleen van de pinken. Nu nog flexiecontracturen van pols, elleboog en knie. Falangen der vingers naar lateraal wijzend. Toppen middenvingers in overstrekking. Subluxatie re. van duim in M.C.P. en van middenvinger in prox. I.P. gewricht. Luxatie der knieën. Versterkte lendenlordose. Syndactylie 2e en 3e tenen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ I	+	+ C	+ KS T	—	+ P	+ He	++ SEI PK VEn	+	++	+++	—	7

Bijzond.: Cryptorchismus, kleine testes en penis en geen secundaire beharing. Debiel. Webbed neck. Subluxatie schouders. Endorotatie van de bovenbenen. Aan de li. voet synostose van 2 tenen. Tweede tenen even lang als de eerste.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	—	+	+ C AtT	+ S TLu K T	+ Vr	+ Vg P	—	+ VT	+	+	++	+	8

Bijzond.: Zwemvliezen aan de handen. Scapulae alatae. Buitenste tenen wijzen naar mediaal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	++	+ I	—	+ E	—	—	++ P	+ V	+ P En	+	+	++	+	7

Bijzond.: Vroeger afgekeurd voor E.C.G.afwijkingen. Scapulae alatae. Wat verstreken lendenlordose. Broer van Fc 1, 2 en 11 en van K 9, 15 en 36.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 8	M	18j	— — —	192,0 +18,0 +9,4	192,0 100,0	64,5	85,0 44,3	21,2 11,0	12,5 6,5 14,2	105,5 54,9			8,2 4,3	+	+	—
														El	AB VT	

Ogen: Mogelijk iets afgeplatte lenzen, doch geen lensdislocatie. Normale visus.

Cardiov.: Als klein kind gauw blauw. Hartkloppingen en dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. Geen decomp. T.: 135/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. Ruwe s.s. 2 met P.M. over 3-4 I.C.R. li., luider na inspanning. P2 luider dan A2. HARTCATHETERISATIE: kleine V.S.D. en pulmonaalstenose. ANGIOC.: g.a. X.: g.a. aan hart of aorta, prominierende conus P. E.C.G.: incompleet R.B.B.

20 j: U.Vol.: 1025 ml – U.Hopr.: 39,41 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 10	V	21j	— — —	165,0 +2,5 +1,5	168,5 102,1	61,5	75,3 45,6	19,0 11,5	10,5 6,4 13,9	96,0 58,2		22,5 13,7 36 ¹ / ₂	6,0 3,6	—	+	+
															VT	

Ogen: Geen D.L. Myoop. Pigmentneerslagen in de periferie van de retina. Strabismus convergens.

Cardiov.: Veel hartkloppingen, dyspnoe d'effort en oedemen. Circulatietijd 12 sec. T.: 160/60. Capillairpols +. Pols r.a. met veel ventriculaire extrasystolen. Li. grens 1-2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. Syst. frémissement over de punt. S.s. 2-3 over de punt en P. met uitstraling naar de rug en de carotiden. X.: hart niet duidelijk vergroot. Verstreken harttaile. Smalle aorta. HARTCATH.: infundibulaire pulmonaalstenose. ANGIOC.: infundibulaire pulmonaalstenose met poststenotische verwijding, hypoplasie van de aorta en isthmusstenose. Links verlopende v.cava sup. E.C.G.: multiële ventriculaire extrasystolen, li. hypertrofie en belasting.

32 j: U.Vol.: 1075 ml – U.Hopr.: 34,74 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 12	M	34j	— — —	179,0 +5,0 +2,8	198,0 110,6	72,4	84,0 46,9	21,3 11,9	12,4 6,9 14,8	102,0 56,9	110,0 61,5	23,0 12,8	8,0 4,5	+	+	+
														T	VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Dysbasia intermittens en dyspnoe d'effort; verder geen cardiale kl. V.d. verhoogd. Lever 2 vingers palpabel. T.: 240/80 aan armen en 140/100 aan benen. Pols r.a. celer. Homo pulsans. Aa femorales zwak +, tibiales post. + en dors. pedis —. Li. grens 1-2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. S.s. + diast.s. 2-3 met P.M. over mediost met uitstraling naar de carotiden en de rug = bij Valsalva. X.: hart sterk vergroot naar li. en matig naar re. Vergrote li. V. Sterk pulserende aorta. Notches in de ribben. HARTCATH.: g.a. ANGIOC.: Sterke aorta-stenose vrij hoog in de arcus met uitgebreide collateraalcirculatie. De aorta ascendens is vanaf haar begin aneurysmatisch verwijd. Geen zekere verwijding der sinus Valsalvae. Voorbij de arcus is de aorta hypoplastisch. E.C.G.: li. hypertrofie.

34 j: U.Vol.: 930 ml – U.Hopr.: 16,74 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	+	+	+	+	++	++	++	+	—	—	8
		I		C	K	Vg	P	V	P					
				AsT	TLu				En					
				Li+										

Bijzond.: Nerveus. Eén maal pneumonie gehad. M.C.I.: 8,29 en Ph.I.: 4,78.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	—	+	7
		I		E	S	Vr	P		P					
					TLu									

Bijzond.: Dochter van K 44 en zuster van K 34. Als kind al snel moe. Acut reuma? gehad. Naar volair convexe ossa metacarpalia. Rozenkransvingers.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+	—	—	+	+	—	+	++	—	+	++	+	6
	H	I			S	R		V	SPV					
					TLu				EnT					

Bijzond.: M.C.I.: 9,06. Ph.I.: 5,4. Zithoogte 93 = 52,3 pct van lengte. Open boog S1. Versterkte lendenlordose. Ontbreken der oorlelletjes.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 11	M	31j	---	187,5 +13,5 +7,2	195,0 104,0	62,0	83,5 44,5	22,5 12,0	12,5 6,7 14,9	102,0 59,8		28,5 15,2 44	8,6 4,6	—	+	—
															AB VT	

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Myopie. Visus re.: 6/12 en li.: 6/6. Retina laporina. Strabismus convergens. Klachten vanaf 4 jaar.

Cardiov.: Chronisch hoesten. Hartkloppingen en angina pectoris. Geen decomp. T.: 120/70. Pols r.a. 54 met ventriculaire extrasystolen. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. = na inspanning, en zachter na Valsalva. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: incompleet R.B.B.

33 j: U.Vol.: 1275 ml – U.Hopr.: 60,69 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
Fc 13	V	41j	---	163,0 +0,5 +0,3	174,0 106,7	47,0	71,0 43,5	19,0 11,7	10,5 6,4 14,8			24,0 14,7		+	+	+
														V	VT	

Ogen: Geen D.L. Cataract. Nystachmus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: druppelhart, vaat-steel niet verbreed, wel enige elongatio aortae ascendens. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 1	M	1j	+++ Stl											—	+	—
															Vt	

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 2	V	1j	+++ Stl3													

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 3	M	2 ¹ / ₂ j	+++ Stl	101,0 +9,5 +9,4	102,0 100,9	16,0	45,0 44,6	13,0 12,9	7,5 7,4 16,7	54,0 53,5	58,5 57,9	19,5 19,3	5,0 4,9	—	+	+
															V	

Ogen: G.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	+	+	+	—	+	—	+	—	+	++	+	8
				E	K T		Vr C		SP KEn					

Bijzond.: Vader van K 8. Debiel. Nerveus.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	7
		I		E	K T S Lu	Vg	C Hv		PD					

Bijzond.: Een overleden neef je had een dextrocardie, en een andere neef spini bifida. Patiënte heeft een lange hals. Scapulae alatae. Processus transversus van L1 is te klein, en ernaast ligt een extra beenkerntje. De 4 buitenste tenen wijzen naar lateraal. Syndactilie van tenen 4 en 5 rechts.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	?	?	?

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+++	+	3
									P KEn					

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 4	M	3j	+	117,0	118,0	22,0	37,0?		8,2	61,0			5,4	—	—	+
			St3l	+13,0	100,8		31,6?		7,0	52,1			4,6			
				+11,1					22,2?							

Ogen: Geen D.L. Spontane horizontale en rotatoire nystachmus. Hoge ligging van de orbitadaken. Cataract, links meer dan rechts. Strabismus divergens.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110, pols r.a. Hart niet vergroot. Ss. 1 over de punt. Verder niet te onderzoeken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 5	M	4j	+++	104,0	103,0	17,0	42,0	12,5	7,0	53,0	58,0	18,5	5,0	—	+	+
			St1	+0,0	99,0		40,4	12,0	6,7	50,9	55,8	17,8	4,8		AB	
									16,7							

Ogen: G.a.

6 j: U.Vol.: 575 ml – U.Hopr.: 29,80 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 6	M	4j	+++	108,0	103,5	17,1	46,0	13,0	7,5	58,0	63,0	20,5		—	+	+
			St1	+4,0	95,8		42,6	12,0	6,9	53,7	58,3	19,0			AB	
				+3,7					16,3						V	

Ogen: G.a.

6 j: U.Vol.: 450 ml – U.Hopr.: 38,71 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 7	V	5j	+++	121,0	119,0	27,0	50,0	14,3	8,0	66,0	71,0	23,5	5,1	—	+	—
			St1	+11,5	98,4		41,3	11,8	6,6	54,5	58,5	19,4	4,1		VT	
				+9,5					16,0			27				

Ogen: Geen D.L. Lichte hypermetropie.

7 j: U.Vol.: 960 ml – U.Hopr.: 59,12 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 8	M	6j	+++	118,0	114,0	20,0	49,0	13,3	7,4	61,0		15,2	4	—	—	—
			St5	+2,0	96,6		41,5	11,3	6,3	51,7		12,9	3,4			
				+1,7					15,1			26				

Ogen: Geen D.L. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

J	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ PI	+	—	—	—	+ Vg P	—	+ PV K	—	—	+++	+	4

Bijzond.: Oligofreen. Li. zijventrikel is groter dan de rechter. De subarachnoïdale luchtverdeling is irregulier. Fundus en E.E.G. zijn duidelijk afwijkend. Patiënt is blind. Er bestaat een hypertonie der extremiteiten en patiënt vertoont choreatische bewegingen. Neurologische diagnose kon niet gesteld worden. Alkalische fosfatase was duidelijk verhoogd.

J	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	1

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over de punt en aorta, luider na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

J	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+ E	—	—	—	—	+ P En	—	—	++	+	5

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over de punt, luider na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ I	—	—	—	—	—	—	+ P K	—	—	+	+	3

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 90/60. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 over de P. en 1 over de A. = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: verticaalstand.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ I	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	1

Bijzond.: Eén maal otitis media gehad. Scapulae alatae.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 9	M	8j	+++ St4	Volkomen normale lichaamsbouw.										—	—	+

Ogen: Geen D.L. Astigmatisme.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 10	V	8j	+ St27	Volkomen normale lichaamsbouw en geen tekenen van het syndroom van Marfan. Wel lang en tenger.												

Ogen: G.a.

9 j: U.Vol.: 500^l ml – U.Hopr.: 40,14 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 11	M	8j	+++ St1	132,0 +4,5 +3,4	130,0 98,5	26,8	57,2 43,6	14,5 10,9	8,5 6,4 14,9	69,5 52,7	76,0 57,6	22,0 16,6 34	5,5 4,2	+	+	—
														T	AB	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/60. Pols r.a., li. iets zwakker dan re. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt = na inspanning. P2 luider dan A2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

10 j: U.Vol.: 800 ml – U.Hopr.: 52,91 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 12	V	9j	+++ St21	142,0 +11,0 +7,8	143,0 100,7	51,0	61,5 43,3	15,5 10,9	9,3 6,5 15,1	76,5 53,9	82,0 57,7	19,5 13,7 36 ¹ / ₂	6,2 4,4	—	—	—

Ogen: G.a.

11 j: U.Vol.: 1260 ml – U.Hopr.: 81,84 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 14	V	10j	+++ St4	136,0 -0,5 -0,4	137,5 101,1		57,0 41,9	14,5 10,7	8,5 6,3 14,9	75,5 55,5	81,5 59,9	20,0 14,7	5,5 4,0	—	—	—

Ogen: G.a.

Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	?	?	?

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

J	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	—	4
							P		P					
									KEn					

Bijzond.: Eén maal otitis en één maal pneumonie. Scapulae alatae. Laatste falangen der vingers wijzen naar lateraal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	2
		I												

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. P2 luider dan A2. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: Li. V. iets bol. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	3
							P							

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 13	V	9j	+++ St5	127,0 -4,0 -3,2	122,0 96,1	22,0	52,0 40,9	14,8 11,7	8,0 6,3 15,4	66,0 51,9			5,8 4,6	—	+	—
												20			AB	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart iets fors. S.s. 1 over alle ostia zonder P.M., luider na inspanning, uitstralend naar de re. thoraxhelft. P2 luider dan A2. X.: hartgrootte is iets minder dan 50 procent van de thoraxbreedte. Li. V. wat bol, prominerende conus P. E.C.G.: g.a.

11 j: U.Vol.: 920 ml - U.Hopr.: 35,25 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 15	V	10j	+++ St 8	142,0 +5,5 +3,9	143,0 100,7		63,4 44,6	15,8 11,1	9,6 6,7 15,1	77,0 54,2			6,2 4,4	+	—	—
												35		T		

Ogen: G.a.

12 j.: U.Vol.: 2600 ml - U.Hopr.: 30,67

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 16	V	11j	+++ St21	155,0 +9,5 +6,1	152,0 98,1	45,0	65,5 42,2	18,5 11,9	9,6 6,2 14,7	86,8 55,4		23,5 15,2 39	6,8 4,4	++ T	+	+
															VT	

Ogen: G.a.

13 j: U.Vol.: 1590 ml - U.Hopr.: 98,48 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 18	V	12 ^{1/2} j	+++ St5	140,0 -11,5 -8,0	137,0 97,8	30,0	61,0 43,6	17,5 12,5	9,0 6,4 14,8	76,5 56,4		19,5 13,9 34	6 4,3	—	+	—
															AB VT	

Ogen: Geen D.L. Lichte myopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/60. Pols r.a. Hart fors, doch niet pathologisch vergroot. S.s. 1 over de A. en P. = na inspanning en 1-2 over de punt en de onderste helft van het st., luider na inspanning. X.: bolle li. V., forse hili met drukke longtekening; de aorta lijkt wat geëlongeerd. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 650¹ ml - U.Hopr.: 70,78 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	++ I	—	—	+	+	++	—	++	+	+	—	—	5
					S	Vg	P							

Bijzond.: Gauw moe. Scapulae alatae. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. Versterkte lendenlordose.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	—	—	++ SEI DK	—	—	—	—	3

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T: 90/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	—	—	—	—	++ SEI V	—	—	—	—	4

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over alle ostia, luider na inspanning. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	++ I	—	—	+	—	—	—	++	+	+	++	—	5
					S T									

Bijzond.: De metacarpalia zijn convex naar volair.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 17	V	11 ^{1/2} j	+++ St1	147,0 +2,0 +1,4	143,0 97,3	40,0	69,0 46,9	16,0 10,9	9,8 6,7 14,2	83,0 56,4	89,5 60,9	23,5 15,9 32	6,0 3,3	—	—	—

Ogen: Geen D.L. Strabismus convergens.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

13 j: U.Vol.: 680¹ ml – U.Hopr.: 32,86 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 19	V	13j	+++ St1	154,0 +0,0	151,0 98,0	40,0	70,0 45,5	17,5 11,2	9,7 6,3 13,9	85,0 55,2	92,0 59,8	23,0 14,9 33	6,0 3,9	—	+	—

Ogen: G.a.

15 j: U.Vol.: 500 ml – U.Hopr.: 29,35 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 20	M	14j	+++ St4	Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom van Marfan.												

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 21	M	14j	+++ St5	152,0 —5,5 —3,6	152,5 100,3	40,0	57,0 37,5	18,5 12,2	10,0 6,6 17,5	85,0 55,9			7,0 4,6	—	+	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Li. grens in M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 2 over de A., luider na inspanning. A2 luider dan P2.

16 j: U.Vol.: 450¹ ml – U.Hopr.: 53,19 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 22	M	15j	+++ St6	154,0 —10,0 —6,5	158,0 102,6	40,5	69,0 44,8	18,0 12,0	9,5 6,1 13,8	86,0 55,8			6,5 4,2	+	—	—

Ogen: Geen D.L. Geen miosis. Horizontale nystachmus. Visus re. en li.: 6/10 met S—3. Klachten vanaf 5 jaar.

Cardiov.: Chronisch hoester. Oedeem, verder geen cardiale kl. of s. T.: 120/70 Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1 over de punt. P2 luider dan A2. X.: hart wat bol, en wel de re. V., aorta g.b. E.C.G.: sinusarythmie.

16 j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 100,52 mg

J	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	—	—	+ P K	—	—	—	+	3

Bijzond.: Nerveus, veel dorst. Eén maal otitis gehad.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	—	—	+ P	—	+ KEn	—	—	—	—	2

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 100/60. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A. en P. met uitstraling naar de carotiden en 1-2 over de punt, zachter na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	—	—	+ C	—	—	+	—	++	+	4

Bijzond.: Scapulae alatae. Zwemvliezen aan de handen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+	—	+	—	+ P	—	+ EIP En	—	+	—	—	4

Bijzond.: Veel dorst. Rugklachten. Versterkte lendenlordose.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 23	M	15j	+++ St1	172,5 +8,5 +4,9	175,0 101,4	59,2	77,0 44,6	19,8 11,5	11,7 6,8 15,2	95,0 55,1	99,9 57,9		7,0 4,6	+	—	—
												40		VT		

Ogen: Geen D.L. Myopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over de P. en de A., luider na inspanning X.: hart niet vergroot, aorta g.b. Dubieus dance hilaire. Wat brede art. P. E.C.G.: g.a.

18 j: U.Vol.: 490^l ml – U.Hopr.: 18,40 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 24	M	17j	+++ St4	178,5 +6,0 +3,4	180,0 100,8	58,0	80,0 44,8	19,0 10,6	11,6 6,5 14,5	97,0 54,3	105,0 58,7	25,0 14,0 43	8,3 4,7	—	—	+

Ogen: Geen D.L. of miosis. Astigmatisme. Myopie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A., zachter na Valsalva. X.: Op 4 jaar: g.a.

17 j: U.Vol.: 1670 ml – U.Hopr.: 89,21 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 25	V	17j	+ St32	175,0 +12,5 +7,1	172,5 98,6	67,0	75,0 42,8	19,8 11,3	11,2 6,4 14,9	97,0 55,4	103,5 59,1		7,0 4,0	—	—	+
												38 ¹ / ₂				

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 26	V	18j	+++ St4	159,0 —4,0 —2,5	162,5 102,2	54,0	70,5 44,3	18,0 11,3	10,2 6,4 14,5	90,0 56,6	95,0 59,7	25,0 15,9	7,5 4,7	+	—	—
													T			

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 27	V	19j	+++ St1	171,0 +8,0 +4,7	163,0 95,3	56,5	72,5 42,4	18,5 10,8	9,5 5,6 13,1	94,0 55,5			7,0 4,1	+	—	—
												38		V		

Ogen: Geen D.L. of miosis. Hypermetropie re.: 2D en li.: 3¹/₂D. Astigmatisme Strabismus. Klachten vanaf 8 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles X.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	3
P														

Bijzond.: Scapulae alatae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	+	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	2
PI				Lo		T								

Bijzond.: Genitalia g.b. Horizontale pubisbeharng. Normale okselbeharng. Rugpijn.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
		I												

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	3
			GS											

Cardiov.: Lichte dyspnoe en angine d’effort. Verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: op 6 jaar: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	3
		I						V		K				

Bijzond.: Als baby was zij dik.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 28	M	20j	+++ St12	182,0 +6,0 +3,3	184,0 101,1	65,0	81,0 44,5	20,8 11,4	11,8 6,5 14,6	98,0 53,8	104,5 57,4	27,0 14,8 44	8,2 4,5	+	—	+
													VT			

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. en de A. met uitstraling naar de carotiden, zachter bij rechtop zitten en Valsalva. A2 = P2.

21 j: U.Vol.: 1240 ml – U.Hopr.: 51,38 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 29	M	21j	+++ St5	179,0 +5,0 +2,9	185,0 103,4	65,0	77,0 43,0	21,0 11,7	12,0 6,8 15,6	96,0 54,2			7,2 4,0	+	—	+
												42		T		

Ogen: Geen D.L. of miosis. Iris re. onder ontkleurd. Lichte myopie. Strabismus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T : 150/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A. en punt = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 30	M	24j	+++ St4	188,8 +11,5 +6,1	192,0 101,7	73,5	83,0 43,9	19,7 10,4	11,4 6,0 13,7	108,0 58,4	113,0 59,9	25,2 13,3 43	8,0 4,2	—	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Traumatische oogperforatie.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 31	M	26j	+++ St4	Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom van Marfan.												

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: op 4 jaar: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ PI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1

Bijzond.: Familiair ulcus pepticum.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ I	—	—	+ K T S TLu	—	+ P	—	+ VD	—	—	+	+	4

Bijzond.: Neurose. Steeds moe. Scapulae alatae. Lysis van de boog van L5.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ PI	—	—	+ S TLu	—	—	—	—	—	—	—	—	1

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/60. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: op 14 jaar: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Bijzond.: Eenzijdig cryptorchisme.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 32	M	26j	+	190,0	188,0	65,5	75,5	21,0	12,6	104,0		21,5	7,3	++	+	+
			St32	+16,0	98,9		39,7	11,1	6,6	54,7		11,3	3,8	T	V	
				+8,4					16,7			43				

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 160/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. P2 luider dan A2.

E.C.G.: g.a.

27 j: U.Vol.: 1000 ml – U.Hopr.: 25,64 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 33	V	31j	+++	165,0	165,0	62,0	72,0	18,6	10,7	88,0			7,0	—	+	+
			St 5	+2,5	100,0		43,6	11,3	6,5	53,3			4,2		V	
				+1,5					14,9			38,0				

Ogen: Geen D.L. of miosis. Lichte hypermetropie. Strabismus.

Cardiov: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt. X: g.a. E.C.G.: g.a.

33 j.: U.Vol.: 1570 ml - U.Hopr.: 28,04 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 34	V	40j	+++	182,0	190,0	85,0	82,5	20,1	12,0	103,0	109,0	26,5	8,6	—	—	+
			St4	+19,5	104,5		45,3	11,1	6,6	56,6	59,9	14,6	4,8			
				+10,7												

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

40 j: U.Vol.: 1740 ml – U.Hopr.: 18,72 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 35	M	42 ^{1/2} j	+++	183,0	189,0	73,5	83,0	22,0	12,8	101,0	109,0	27,0	7,3	+	+	+
			St1	+12,0	103,0		45,4	12,0	7,0	55,2	59,6	14,8	4,0	VT	AB	
				+6,6					15,4			43			VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/100. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de P. en A. = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

45 j: U.Vol.: 2040 ml – U.Hopr.: 43,78 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	++ I	+	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—	5
							C	V	V					

Bijzond.: Gauw moe.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	3
		I						V	PV En					

Bijzond.: Altijd moe en gauw ziek.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—	—	+	4
			GS	C		R			PV					

Bijzond.: Heeft vier doodgeboren kinderen gehad.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+	3

Bijzond.: Hij was dik bij de geboorte. Li. oor is te klein. Doofheid li. Scapulae alatae. Clinodactylie, alleen van pinken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 36	V	45j	+++ St1	161,0 —1,5 —0,9	160,0 99,4	57,5	73,0 45,3	19,0 11,8	11,0 6,9 15,1			25,0 15,3 37	6,0 3,7	+	+	—
														V	VT	

Ogen: Geen D.L. Hypermetropie: 1D.

Cardiov.: Dyspnoe en angine d'effort. Oedemen. Geen decomp. T.: 130/80. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan de li. st. rand. S.s. 1 over alle ostia, zachter na inspanning. Lever 2 v. V.D. g.b. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

47 j: U.Vol.: 1350 ml – U.Hopr.: 47,76 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 37	V	45j	+++ St1	169,0 +6,5 +3,9	172,0 101,8	70,5	76,0 44,9	19,0 11,2	10,7 6,3 14,1	98,5 58,3			7,7 4,1	—	—	—
												39				

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 38	V	46j	+++ St4	174,0 +11,5 +6,6	178,0 102,3	68,5	77,5 44,5	19,0 10,9	11,7 6,7 15,1	94,0 54,0	100,0 57,5	26,0 14,9 42	8,0 4,6	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Cardiov.: Hartkloppingen en angineuze klachten, verder geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. Geen decomp. s. S.s. 1–2 over de punt en mediost., zachter na Valsalva.

46 j: U.Vol.: 1440 ml – U.Hopr.: 17,83 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 39	M	47j	+ St31	178,0 +4,0 +2,2	182,5 102,5	72,0	80,5 45,2	22,0 12,4	12,0 6,7 14,9	98,0 55,1			8,0 4,5	—	—	+
												43 ¹ / ₂				

Ogen: Familiaire tapetoretinale degeneratie. Is vrijwel blind. Geen D.L.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	+ S Lu	—	+ P Hv	—	—	—	—	++	+	3

Bijzond.: Was vroeger erg mager. Neurotisch. Veel moeheid en dorst. Discopathie L5–S1. Retrolisthesis L5–S1. Hernia nuclei pulposi.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	+ K T	—	—	+ V Ha	—	—	—	—	—	2

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A. met uitstraling naar de carotiden. A2 luider dan P2. X.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ I	+ GS	+ C	—	—	+ P	+ V	++ PVD En	+	—	—	—	5

Bijzond.: Sterk naar voren uitstekende patellae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	—	—	—	—	+ P	—	—	+++	+	2

Bijzond.: Nierstenen en ulcus duodeni, doch geen hyperparathyreoidie. Colondivertikels. Scapulae alatae. Clinodactylie alleen van de pinken.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 40	M	48j	+++ St4	188,0 +14,0 +7,4	189,5 100,8	87,5	83,2 44,3	20,5 10,9	13,0 6,9 15,6	107,0 56,7	115,0 61,2	29,5 15,9	8,0 4,2	—	—	+

Ogen: Geen D.L. of miosis. Strabismus divergens li. en maculadepigmentatie. Klachten vanaf 12 jaar.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: elongatio aortae, verder g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 41	V	49j	+ St31	169,0 +6,5 +3,8	172,0 101,8	69,0		20,7 12,3	11,2 6,6	95,0 56,2	101,0 59,9		8,0 4,7	+ T	+ T	+

Ogen: Familiaire tapetoretinale degeneratie. Is blind.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols 48 r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 42	V	51j	+++ St4	183,0 +20,5 +11,2	183,5 100,3	92,0	81,0 44,3	19,0 10,4	12,0 6,6 14,9	103,0 56,3	109,5 59,9	26,0 14,2 41	8,9 4,8	+ T	—	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en oedemen. Geen decomp. s. Hart niet vergroot en geen souffles. Pols re. minder dan li. Op 40 jaar: Elongatio aortae.

51 j: U.Vol.: 1500 ml – U.Hopr.: 82,80 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 43	V	60j	+++ St4	182,0 +19,5 +10,7	182,0 100,0	79,0	81,5 44,8	19,0 10,4	12,0 6,6 14,5	100,0 54,9	107,5 59,1	25,0 13,7 43	8,0 4,4	+ VT	+ AB VT	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Hypertensie. Lichte dyspnoe en angine d'effort. Pols r.a. Spoor oedeem, verder geen decomp. s. Hart niet vergroot en geen souffles.

60 j: U.Vol.: 1850 ml – U.Hopr.: 20,65 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+ I	+ S	—	—	—	+ P	—	—	—	—	—	+	5

Bijzond.: Subluxatie der duimen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	—	—	+ Hv	—	+ PV	—	+	++	+	3

Bijzond.: Clinodactylie alleen van de pinken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	++ I	+	—	—	—	++ P	++ V	+	—	—	—	—	5

Bijzond.: Dubbele rij tanden, doordat de tanden irregulair achter elkaar geplaatst zijn (geenvermeerdering van hun aantal). Zwemvliezen aan de handen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+ I	+ GS	+ E	+ K T	+ Vg	+ Vg P	+ V	+ PVD	—	+	—	—	5

Bijzond.: Sterk naar voren uitstekende patellae. Slechts zeer licht sternum excavatum, kyfose en contracturen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
H 44	V	64j	+ St16	Klein en tenger zonder lange ledematen.											+ V	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Visus re.: 5/5 met S+3,5 en li.: 5/10 met S+4.

Cardiov.: Hypertensie. Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: Li. hypertrofie en coronaire insufficiëntie.

64 j: U.Vol.: 1530 ml ~ U.Hopr.: 23,13 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 1	V	2m	— — —	Lange dunne vingers, arthrogryposis.											+ V	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Bij de geboorte en enige tijd daarna waren de ogen nog gesloten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 2	M	1j	— — —	57,0 —17,5 —30,7		8,5	22,3 39,1	7,0 12,5	4,3 7,5 19,3	28,0 49,1	30,0 52,6	8,2 14,4	3,7 6,5	+ EL K	—	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 3	V	1j	—	Klein met lange dunne extremiteiten.											+ V	+ VT

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 4	M	4j	— — —	104,5 +0,5 +0,5	101,0 96,7	18,0	44,0 42,1	12,5 12,0	7,3 7,0 16,6	51,0 48,8	56,0 53,6	14,5 13,9 26	4,5 4,3	—	—	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over alle ostia met uitstraling naar de carotiden.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
		+			++				+					
		I			KS				S					
					T				H					

Bijzond.: Congenitale heupluxatie en habituele schouderluxatie.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	?	?	?
						Vg	KV							

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot. Geen zekere souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—				+				+++	—	?

Bijzond.: In de familie veel myopie, doch geen lensdislocaties. Zusje heeft congenitaal een verlamde arm. Ook overbeweeglijke gewrichten in familie.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+	?	?	5
		P							PV					
									EnT					

Bijzond.: Microcefalie. Korte nek. Grote ogen. Spastisch kind. Subluxatie der enkels. Clinodactylie alleen van de pinken. Syndactylie van de tenen 2 en 3.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	—	++	—	2
					S				PV					
					T									

Bijzond.: Syndactylie van de vingers 4 en 5. Eén zuster heeft zwemvliezen.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 5	V	4j	---	103,0 +0,0	100,0 97,1		44,0 42,7	12,5 12,1	6,7 6,5 15,2	50,5 50,0			4,8 4,7	+	—	+
												26		V		

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. T.: 105/70. Hart niet vergroot. S.s. 2-3 over alle ostia met P.M. over de P. en uitstraling naar de carotiden.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 6	M	5j	---	103,0 -11,0 -10,7	92,0 89,3	32,0	51,7 40,5	11,7 11,4	6,7 6,5 12,9	48,0 46,6	51,0 49,5	12,0 11,6	5,6 5,4	—	++ V	+

Ogen: Geen D.L. Miosis. Grijswitte papillae. Inconstante nystachmus. Strabismus convergens. Re. cornea iets troebel. Klachten vanaf 4 maanden.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 7	V	6j	---				49,0		7,8	59,5			5,2	—	+ AB VT	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Overleden aan mitraal-insufficiëntie en endocarditis. Aorta iets nauw, maar microscopisch g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 8	V	7j	---	121,0 +0,5 +0,4	117,0 96,7	23,9	50,0 41,3	15,0 12,4	8,2 6,8 16,4	68,0 56,2	73,5 60,7	17,5 13,6 31	6,2 5,1	—	—	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

9 j: U.Vol.: 470¹ ml - U.Hopr.: 40,41 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	++	—	3
		P							EIP KEn					

Bijzond.: Veel otitis gehad. Subluxatie van de kaken. Dochter van K 38 en nicht van K 10.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	—	+	—	—	—	++	—	—	—	—	3
		I			S T									

Bijzond.: Imbeciel. Hydrocefaal. Asymmetrisch hoofd met uitpuilende ossa frontalia. Hoge schedel. Grote fontanel lang open gebleven. Epilepsie. Atethotische bewegingen. Spastisch. Liquor g.b. Trage lich. ontwikkeling. Grote thymus. Incontinent. Ouders familie van elkaar. Een zusje, dat overleden is, had overbeweeglijke gewrichten, spinvingers, hydrocefalus, papillae griseae, blindheid zonder D.L. en een vergroot hart met ruwe s.s. E.C.G.: rechtshypertrofie. A.S.D.? Ze overleed aan een sepsis. In de overige familie geen Marfan te ontdekken, wel syndactylie, zwemvliezen, één maal ontbreken van 1 arm, en één maal papillae griseae. Patiënt heeft een overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	+	+	—	—	—	—	+	—	—	?	?	?
		P		C					VP K					

Bijzond.: Muizengezicht. Synostosen van tenen 2 en 3 aan beide zijden.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	++	+	—	—	+	—	+	—	++	—	—	+++	—	4
		P			K T AtT		P							

Bijzond.: Hoge schedel met uitpuilende ossa frontalia. Scapulae alatae. Verstreken lendenlordose. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. Dochter van Fc 11.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 9	M	9j	— — —	133,5 +1,0 +0,7	135,0 101,1	24,5	58,2 43,6	16,5 12,4	9,0 6,7 15,5	73,0 54,7	79,0 59,2	20,0 14,9 34	6,2 4,6	+	+	+
														T	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 80/40. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. S.s. 1 over de P., luider na inspanning. P2 luider dan A2. X.: iets bolle li. V. Prominerende conus P., aorta g.b. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 10	M	10j	— — —	121,0 —16,5 —13,6	125,5 102,7	20,0	52,0 42,9	14,5 11,9	8,0 6,6 15,4	65,0 53,7		19,0 15,7	5,8 4,8	+	+	—
														V	AB VT	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Strabismus convergens.

Cardiov.: Tetralogie van Fallot met decompensatio cordis.

11 j: U.Vol.: 760 ml - U.Hopr.: 43,55 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 11	V	13j	— — —	176,0 +17,0 +9,7	177,0 100,6		79,0 44,9	19,0 10,8	11,0 6,2 13,9	94,0 53,4	100,0 56,8	28,0 15,9	8,0 4,6	+	—	+
														T		

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de A., verdwijnend na Valsalva, evenals een extracardiaal klikgeluid. X.: cor pendulum met prominerende pulmonaalboog. HARTCATH. en BLAUWCURVEN: g.a. E.C.G.: g.a.

14 j: U.Vol.: 1270 ml - U.Hopr.: 35,07 mg.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 12	M	13j	— — —	154,0 +4,0 +2,6	159,5 103,6	39,5	68,5 44,5	19,5 12,7	10,0 6,5 14,7	84,0 54,5	91,0 59,1		7,5 4,9	+	+	+
												39			AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt, verdwijnend na inspanning.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	—	—	—	++	+	++	+	—	+++	+	5
		P					P	He	V HK En					

Bijzond.: Zwemvliezen. Scapulae alatae. Broer van Fc 1, 2, 7 en 9 en van K 15 en 36. Eeneiige tweelingbroer van Fc 1.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	+	—	+	++	—	++	+	+	+	+	5
				C		Vg R	P		PV					

Bijzond.: Torenschedel. Gauw moe, één maal otitis gehad. Rachitis gehad. Spina bifida L4-L5. Fimosis. Cryptorchisme. I.V.P.: g.a. Hypofysaire dysfunctie? In familie aan moeders zijde overbeweeglijke gewrichten, doch geen Marfan. Is neef van K 5 en K 38.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	+	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—	—	4
		I					C		P					

Bijzond.: Zwemvliezen aan de handen. Scheuermann. M.C.I.: 9,2 en Ph.I.: 6,15.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+	—	+	—	—	++	—	+	+	—	++	+	5
		P		E			P		ElP En					

Bijzond.: Scapulae alatae. Hypogenitalisme. Broer van Fc 4 en zoon van K 43.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 13	V	14j	---	174,0 +15,0 +8,6					10,5 6,0			40		—	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 14	V	15j	--	168,0 +7,0 +4,2	170,0 101,2	43,7	75,0 44,6	20,5 12,2	11,2 6,7 14,9	92,0 54,8	98,0 58,3	24,0 14,3 38	7,2 4,3	++ T	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Nystachmus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 15	M	15j	---	175,5 +11,5 +6,6	178,0 101,4	57,5	77,0 43,3	20,5 11,7	11,8 6,7 15,3	95,0 54,1	102,0 58,1	25,0 14,2 39	8,0 4,6	—	+ AV	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 160/90. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt en de P. en 2 over mediost. en Erb, schavend, luider na inspanning. P2 luider dan A2. X.: hart niet vergroot, li. V. iets bol, aorta ascendens mogelijk iets te breed. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 16	M	15j	---	178,0 +14,0 +7,9	173,5 97,5	63,0	76,0 42,7	18,7 10,5	11,0 6,2 14,5	97,0 54,5	103,0 57,8	25,0 14,0	7,0 3,9	—	—	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. S.s. 1 over de A., zachter na Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: g.a.
15 j: U.Vol.: 1360 ml – U.Hopr.: 40,15 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 17	M	16j	--	179,0 +10,5 +5,9	184,5 103,1	55,8	81,0 45,3	20,5 11,5	12,0 6,1 14,8	100,0 55,9	107,5 60,0	22,0 12,3	6,3 3,5	—	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	+ E	—	—	+ C	—	+	—	—	?	?	?

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. over 2 en 3 I.C.R. li. X.: verstreken harttaille. FONOC.: midsystolisch ruitvormig geruis over 2 I.C.R. li. HARTCATH.: g.a. E.C.G.: hoge P toppen in II, III en AVF.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ EIP	—	+	++	+	4

Bijzond.: Hypochrome voedingsanaemie. Enuresis.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	++	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	4

Bijzond.: Broer van Fc 1, 2, 7 en 9, en van K 9 en 36.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ PI	+	+ C	+ S T	—	—	+ V	—	—	+	—	—	5

Bijzond.: Zeer lange hals. Genitalia g.b.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	+ P	— S	—	—	—	+ C	—	+ LE PV	+	—	—	+	5

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en hartkloppingen; verder geen cardiale kl. of s. T.: 130/80. Pols r.a. S.s.1 over de punt, verdwijnend na Valsalva. Hart niet vergroot. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 18	V	17j	— — —	171,0 +8,0 +4,7	167,0 97,7	55,0	74,5 43,6	18,0 10,5	10,0 5,8 13,4	93,0 54,4		22,0 12,9 38	7,0 4,1	—	+	—
															V	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie 4 D.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. S.s. 1-2 met P.M. over de P. en A., verdwijnend bij Valsalva en later niet meer te horen. X.: druppelhart. HARTCATH.: g.a. E.C.G.: hoge P in II en III.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 19	M	17j	— — —	174,0 +1,5 +0,7	174,5 100,5	68,0	78,0 44,9	20,5 11,2	11,5 6,6 14,7	94,0 54,0	102,0 58,6	23,5 12,5	7,2 4,1	—	—	+

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 150/90. Pols r.a. Circulatietijd 12 sec. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan de li. st. rand. S.s. 2 over alle ostia met P.M. over de P. — na Valsalva. X.: bolle re. V. met bol hart. E.C.G.: incompleet R.B.B. *Pulmonaalstenose?*

17 j: U.Vol.: 1230 ml - U.Hopr.: 62,63 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 20	M	18j	— —	194,0 +20,0 +10,3	192,0 98,9	63,0	86,5 44,1	21,0 10,8	12,0 6,2 13,9	107,0 55,2	114,0 58,8	27,0 13,9 45	8,8 4,5	+	—	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. en geen decomp. s. T.: 120/80. Pols 60 r.a. Li. grens in de M.c. lijn en re. grens aan de li. st. rand. S.s. 1 over de 3 en 4 I.C.R. li., zachter na Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 21	V	19j	— —	173,0 +10,0 +5,8	178,0 102,9	65,8	75,5 43,7	18,1 10,5	10,6 6,1 14,0	94,0 54,3	101,0 58,4	23,5 13,0 40	7,5 4,3	—	—	+

Ogen: Geen D.L. of miosis. Heterochromie van de iris. Congenitaal glaucoom. Strabismus divergens. Exofthalmus.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 140/85. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1-2 over de A. met uitstraling naar de carotis, zachter na Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: verticaalstand.

19 j: U.Vol.: 1240 ml - U.Hopr.: 37,57 mg

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	+ S T	—	+ P	—	++ SPD K	—	—	—	—	3

Bijzond.: M.C.I. : 9,6 en Ph.I. : 6,03. Scapulae alatae. Toppen der middelste vingers wijzen naar lateraal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	+	++ E	—	—	—	—	+	—	—	—	—	3

Bijzond.: Grote milt. Genitalia g.b. I.V.P. g.b. Skeletleeftijd: 20 jaar.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	— AtT	—	—	—	—	—	—	+	—	—	2

Bijzond.: Driehoekig gelaat. *Klinefelter*. Clinodactylie alleen van de pinken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	2

Bijzond.: Ze heeft een nicht, die 2 meter lang is, met slechte ogen, overbeweeglijke gewrichten en een hartafwijking.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 22	M	19j	— —	179,0 +4,0 +2,2	184,5 103,7	62,0	80,0 44,7	19,5 10,9	11,8 6,6 14,8	96,5 53,9	103,5 57,8	24,5 13,7 42	7,0 3,9	—	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Strabismus. Amblyopie.

Cardiov.: Hartkloppingen en dyspnoe d'effort. Verder geen cardiale kl. of decomp.s. T.: 120/70. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over het mediost., verdwijnend na Valsalva. Hart lijkt alleen iets naar li. verplaatst.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 23	M	20j	— — —	182,5 +6,0 +3,3	173,0 94,8	64,0	73,5 40,3	19,0 10,4	10,8 5,9 14,7	97,0 53,1	104,5 57,1	24,0 13,2 41	7,6 4,2	+	+	+
														V	AV	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Cardiov.: Dyspnoe en angine d'effort. Hartkloppingen, verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. T.: 145/95. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 2 over alle ostia met P.M. over Erb en de P. en uitstraling naar de li. oksel. A2 luider dan P2. X.: de vaatsteel is voor-achterwaarts iets breed en het hart wat bol; in de schuine standen wat bolle li. V., aorta g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 24	M	20j	—	165,0 —9,0 —5,5	166,0 100,6	28,6	Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom; alleen									

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 110/70. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: neg. T in V1-V4.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 25	M	21j	— — —	184,0 +8,0 +4,3	180,0 97,8	61,0	79,0 42,9	19,2 10,4	11,3 6,1 14,3	102,0 55,4	109,0 59,2	24,0 13,0 41	7,0 3,8	+	+	—
														V	VT	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Hypermetropie 4 D. Strabismus convergens.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 125/80. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt en 1-2 over de A. met uitstraling naar de carotiden = na inspanning. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+	—	+	+	+	+	—	+	—	+	—	—	5
	H	I		E	S TLu	R	P							

Bijzond.: Asymmetrie van het hoofd. Extrapiramidale bewegingsstoornissen. Overbeweeglijkheid van ALLE gewrichten. M.C.I.: 8,7 en Ph.I.: 5,5. Clinodactylie van de pinken, die hij zelf actief kan corrigeren. X-handen: g.a. Gehemelte niet smal.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	+	—	++	+	+	+	—	—	+	+	—	—	3
		I		E	KS T	Vr R	C							

Bijzond.: Neurose. Veel dorst. Zwemvliezen aan de tenen. Ontbreken van het eerste kootje van de re. duim, evenals bij zijn zuster. Rozenkransvingers en clinodactylie alleen van de pinken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
weinig subc. vet en spierontwikkeling.											+	+		

Bijzond.: Ataxie met teleangiëctasieën. Hepatitis chronica. Hypogonadisme. Bronchiëctasieën.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—	—	—	4
					Lo T		P							

Bijzond.: Tweelingbroer van K 27. Synostose van prox. I.P. gewrichten van vingers 2, 3 en 4 en van distale I.P. gewrichten van de tweede vingers. Pinken missen één kootje. Synostose der carpalia en van de talus, de calcaneus en de tarsalia. Enkelbewegingen en supinatie in de polsen verminderd. M.C.I.: 9,5.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 26	V	26 j	— —	170,0 +7,0 +4,1	166,0 97,6	56,8	72,0 42,6	19,8 11,6	10,8 6,4 15,0	92,0 54,1			7,0 4,1	+	+	+
												37½		T	AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 160/80. Pols r.a. Capillairpols. Hart niet vergroot. S.s. 2 over alle ostia met P.M. over de A. en uitstraling naar de carotiden, zachter na inspanning. Geen frémissement. A2 luider dan P2.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 27	M	21 j	— — —	185,0 +8,5 +4,6	178,0 96,2		80,0 43,2	19,0 10,3	9,8 5,3 12,2	98,5 53,2	105,0 56,7	23,5 12,7	7,8 4,2	+	+	—
														V	AB VT	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Hypermetropie 4D. Strabismus. Amblyopie li.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 120/80. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: g.a. E.C.G.: ventriculaire extrasyst.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 28	V	21 j	— — —	182,0 +19,5 +10,7	181,0 99,5	71,0	79,5 43,7	18,5 10,2	10,2 5,6 12,8	106,2 58,4	112,8 61,4	24,0 13,2	8,0 4,4	—	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Cardiov.: Astmatische bronchitis. Dyspnoe- en angine d'effort. Hartkloppingen. Verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. T.: 160/90. Pols r.a. Hart naar li. verplaatst. S.s. 1 over alle ostia, verdwijnend bij rechtop zitten en Valsalva. X.: hart verplaatst naar li., doch niet vergroot, prominierende conus P., aorta g.b. E.C.G.: verticaalstand.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 29	V	21 j	— —	174,0 +13,0 +7,5		50,0	Volkomen normale bouw. Alleen wat hoog gehemelte, irregulier.									

Ogen: G.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 30	M	21 j	—				Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom.									

Ogen: G.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ I	—	—	—	—	—	—	+ P	+	—	—	—	4

Bijzond.: Zeer nerveus. Zwemvliezen aan de handen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	2

Bijzond.: Tweelingbroer van K 25. Synostosen van de prox. I.P. gewrichten van de vingers 2, 3 en 4. Carpalia grotendeels met elkaar en met metacarpalia benig vergroeid. Synostose van talus en calcaneus. Subluxatiestand in M.C.P. gewrichten, verminderde beweeglijkheid in de I.P. gewrichten en beperkte supinatie in de polsen. M.C.I.: 8,58. Kubische wervellichamen. Ook synostosen tussen de metatarsalia.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	+ E	—	—	—	—	+++ KEn	—	+	—	—	4

Bijzond.: Neurose. Afstand os pubis-grond: 101 = 55,5 procent van lichaamslengte.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
gebit en slanke vingers.														

Cardiov.: Mitraalstenose na doorgemaakt acuut reuma.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H

Cardiov.: Operatie voor coarctatio aortae, waarna twee maal een aneurysma aortae ontstond. Geen P.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 31	M	22j	— —	192,0 +15,5 +8,1	195,0 101,6	60,7	83,0 43,2	21,0 10,9	12,0 6,3 14,5	107,0 55,7	113,0 58,9	27,0 14,1 42	8,3 4,3	+	++ AB VT	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Cardiov.: Hartkloppingen. Dyspnoe- en angine d'effort. Verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. T.: 140/85.

Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. X.: voor-achterwaarts lijkt het hart te bol, doch in de schuine standen g.a. E.C.G.: incompleet R.B.B.

22j: U.Vol.: 1150 ml – U.Hopr.: 21,00 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 32	V	23j	— —	148,0 —15,0 —10,1	?	43,5	66,0 44,6	19,0 12,2	10,0 6,8 15,2	83,5 56,4	89,5 60,5	22,5 15,2 37	7,5 5,1	+	+ AB VT	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort en hartkloppingen. Verder geen cardiale kl. of s. T.: 140/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. A2 luider dan P2. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 33	M	23j	— — —	183,0 +6,5 +3,6	184,0 100,6	79,5	80,5 43,9		12,7 6,9 15,8	99,0 54,1			7,9 4,3	+	—	—

Ogen: Geen D.L. of miosis. Gevolgen trauma li. oog.

Cardiov.: Hartkloppingen en dysbasia intermittens aan het re. been. Verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. T.: 180/100. Pols r.a. Hart niet vergroot. S.s. 1 over de punt met uitstraling naar de carotiden. A2 luider dan P2. X.: voor-achterwaarts lijkt het hart iets bol; in schuine standen niet. Prominerende conus P. E.C.G.: g.a. Art. dors. pedis li.—.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 34	V	25j	— — —	168,0 +5,0 +3,0	166,0 98,1		73,4 43,7	18,0 10,7	10,0 5,9 13,6	88,5 52,7			6,0 3,6	+	++ AT	—

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles. T.: 120/80. Pols r.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	+ PI	+	++ E AtT	—	—	+	—	++	+	—	—	—	5

Bijzond.: Neurose. Steeds moe. Gespleten achterste atlasboog. Forse processi transversi van C7. Wijdte ruimten tussen de processi spinosi. Kubische wervellichamen. Zwemvliezen aan de handen. Afstand os pubis–grond is 100,5 cm = 52,3 procent van lichaamslengte.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ P	—	—	+ K T Lo C	—	—	—	++ PV	—	—	++	+	4

Bijzond.: Syndroom van Klippel-Feil-Trenonay. Wigvormige C3. Open wervelbogen cervicaal, lumbaal en Th1–8. Neurologische diagnose: myelodysplasie. Congenitale clinodactylie van vingers 1, 2 en 3 li. Anaemie. Naevus pilosus ter hoogte van Th2–3. Uitpuiling van tweede ribben parasternaal. Zwemvliezen aan de handen.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	+	—	—	+ C	—	—	+	+ V	—	—	—	+	+	3

Bijzond.: Neurose. Hypertensie. Gauw moe. Zoon van K 45.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1

Bijzond.: Dochter van K 44 en zus van Fc 10.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 35	M	25j	---	186,0		72,2		Mager						—	—	+

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myopie.

Cardiov.: Chronisch hoester. Dyspnoe, en angine d'effort. Verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. T.: 140/50. Pols r.a. Li. grens in de M.c. lijn en re. grens aan de li. st. rand. S.s. 1 over de punt, zachter na Valsalva. P2 luider dan A2. X.: voor-achterwaarts bol cor, in schuine standen en na Valsalva g.a., aorta g.b. E.C.G.: g.a.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 36	M	26j	---	177,0 +3,0 +1,7	188,0 105,7	59,5	83,0 46,9	22,0 12,4	12,2 6,9 15,3	99,5 56,2	107,0 60,5		8,2 4,6	—	+	+
												43			AB VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 130/90. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles. P2 luider dan A2.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 37	M	29j	--	184,0 +10,0 +5,4	192,0 104,4	72,0	83,5 45,4	21,0 11,4	12,0 6,5 14,4	102,0 55,4	109,0 59,5	26,0 14,1 43	7,0 3,8	—	+	+
															T	

Ogen: Geen D.L. of miosis. Blind geboren. Heterochromie der irissen. Blauwe ring om de re. iris. Rotatoire nystachmus. Strabismus. Op 4 jaar operatie aan beide ogen.

Cardiov.: Chronisch hoester. Al 3-4 jaar dyspnoe, en angine d'effort. Nycturie. Verder geen cardiale kl. en geen decomp.s. Pols r.a. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.I	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 38	V	32j	---	169,0 +6,5 +3,8	171,5 101,5	56,0	76,0 44,9	19,2 11,4	11,0 6,5 14,5	90,0 53,3	96,0 56,8		8,0 4,7	+	+	+
												38½/2		++ T	VT	

Ogen: G.a.

Cardiov.: A.S.D. (hartcatheterisatie). Verder g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	++ GS	++ E AsT Re+	+ S T	—	—	—	—	—	—	?	?	?

Bijzond.: Genitalia g.b. Struma, I.V.P.: rechts geen uitscheiding.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	+ PI	—	—	+ K T	—	++ P	+ He	+ PV En	+	—	+++	+	5

Bijzond.: Scapulae alatae. Versterkte lendenlordose. Broer van Fc 1, 2, 7 en 9 en van K 9 en 15.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
++	—	—	—	—	+ K T	—	—	+ V	—	—	+	—	+	4

Bijzond.: Nervuus. Debiel. Enuresis. In familie veel cong. misvormingen als anencefalie en ontbreken van ledematen, doch geen syndroom van Marfan.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	—	—	—	—	+ S T	—	+ P	+ V	+ EIP V H	—	—	—	—	5

Bijzond.: Gauw moe. Retrolisthesis congenita lumbaal. Is moeder van K 5 en tante van K 10. In de familie wel overbeweeglijke gewrichten.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 39	M	35j	—	Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom van Marfan.												

Ogen: Traumatische lensdislocatie unilateraal.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 40	V	36j	— —	Lang en mager, met kromme vingers en irregulair gebit. Verder geen tekenen van het												

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 41	M	37j	— —	Lang en tener, doch verder volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom												

Ogen: Geen D.L. of miosis. Myoop.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 42	M	40j	— — —	175,0 +1,0 +0,6	172,5 98,6	65,0	74,0 42,3	20,0 11,4	11,7 6,7 15,8	93,0 53,1			8,0 4,6	+	+	+
												43		VT	VT	

Ogen: Traumatische unilaterale lensdislocatie.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. T.: 150/75. Pols r.a. Li. grens 1 v. buiten de M.c. lijn en re. grens aan li. st. rand. Ictus in 6 I.C.R. heffend. S.s. 2 over de punt en 1 over de A. met uitstraling naar de carotiden = na inspanning. A2 luider dan P2.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.l	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 43	M	50j	—	Volkomen normale bouw en geen tekenen van het syndroom van Marfan behalve lange vingers.												

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Cardiov.: Geen klachten. Verder niet te onderzoeken.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

syndroom van Marfan.

Bijzond.: Muizengezicht.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

van Marfan.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Pols r.a. S.s. 1 over alle ostia, wisselend bij houdingsverandering en verdwijnend bij Valsalva. X.: g.a. E.C.G.: g.a.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

+	+	—	+	+	—	—	+	—	—	+	—	—	—	5
				E			C							

Bijzond.: Debiel. Tweede tenen extra lang. Zeer beweeglijke patellae.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Bijzond.: Is de vader van Fc 4 en K 12.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 44	V	53j	— — —	173,0 +10,5 +8,7	169,0 97,7		76,7 44,3	21,5 11,9	10,7 6,2 13,9	93,0 53,8		25,0 14,4 40	7,5 4,4	+	+	+
														VT	AB	VT

Ogen: Congenitaal cataract aan het li. oog.

Cardiov.: Dyspnoe d'effort, hartkloppingen en oedemen. Geen decomp.s. T.: 150/80. Pols 88 totaal irregulair. Li. grens 2 v. buiten de M.c. lijn en re. grens mediost. Diast.s. schavend, graad 1-2 over de punt. Luide eerste toon over de punt. Circulatie tijd 9 seconden. X.: li. V. te fors, lange smalle aorta. E.C.G.: boezemfibrilleren en li. belasting. *Mitralstenose*.

55 j: U.Vol.: 960 ml – U.Hopr.: 29,28 mg

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 45	M	56j	— — —	Lang en stevig gebouwd. Veel herniae gehad. Geen tekenen van het syndroom van Marfan.												

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

Nr	Gs	L.o	Fm	L.1	Sw	Gw	Ar	Ha	M.V	Sp-m	Sp-G	Vt	Gt	Ct	Sm	D
K 46	M	59j	— — —	180,0 +6,0 +3,3	180,0 100,0		80,0 44,4		12,0 6,7 15,0	101,0 56,1				—	+	—
												44			AB	

Ogen: G.a.

Cardiov.: Geen cardiale kl. of s. Hart niet vergroot en geen souffles.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
+	+	—	—	+	+	—	+	+	+	—	—	—	—	5
				E	K		P	V	P					
					T			Ha	K					

Bijzond.: Altijd moe. Muizengezicht. Vroeger waarschijnlijk acuut reuma gehad. Is de moeder van Fc 10 en K 34.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	-----	---	---

Bijzond.: Neurose. Is de vader van K 37.

G	Vh	Ka	Or	Sn	Wk	Kn	Vt	He	Bd	V	S	H+V	M	H
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	1
				AtT										

Bijzond.: Verscheidene van zijn kinderen zijn lang en tener met lange dunne vingers, doch verder geen tekenen van het syndroom van Marfan.

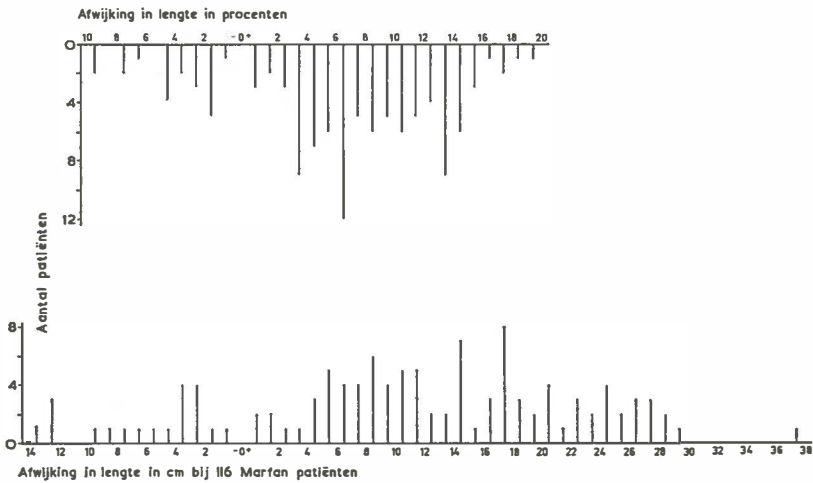


Fig. 33 Verschil in lengte bij 116 patiënten met het syndroom van Marfan

Besprekingen van de tabellen der onderzochte personen

Wij zullen ons uiteraard het eerst wenden tot de gegevens van de 122 patiënten met het syndroom van Marfan.

Bij 88 van hen noemden wij de oogafwijkingen positief.

Bij 22 van hen noemden wij de cardiovasculaire afwijkingen positief.

Bij 99 van hen noemden wij de habitusafwijkingen positief.

Oogafwijkingen: Eén maal werden deze positief genoemd wegens het vinden van blauwe sclerae, en één maal op grond van een iriscoloboom.

86 maal werd een lensdislocatie gevonden, en wel:

34 maal een luxatio lentis

45 maal een subluxatio lentis

7 maal een dislocatio lentis zonder verdere aanduiding

De richting waarin de dislocatie plaats had werd 69 maal niet aangegeven.

1 maal was zij naar nasaal boven

13 maal naar boven

1 maal naar temporaal boven

4 maal naar temporaal

1 maal naar temporaal onder

5 maal naar onderen en

2 maal naar het glasvocht

De dislocaties waren voor zover na te gaan 33 maal congenitaal, en 2 maal werd bij onze patiënten eerst geen dislocatie gevonden en later wel.

Verder werden nog de volgende oogafwijkingen gevonden:

7 maal een visusverandering bij
wisseling van de stand van het
hoofd

1 maal een diplopie

20 maal lensextirpatie

7 maal cataract

38 maal hypermetropie

33 maal myopie

3 maal myopische fundus

1 maal heterochromie van de iris

1 maal blauwe rand om de iris

1 maal abnormaal vlekje op de iris

26 maal miosis

8 maal ablatio retinae

3 maal retinapigmentaties

2 maal maculadegeneratie

1 maal atrofie van de choreoidea

2 maal glaucoom

1 maal megalocornea

3 maal blauwe rand om de cornea

4 maal vlekjes op de cornea

1 maal sclera en cornea abnor-
maal dik

1 maal coloboma

20 maal strabismus

17 maal astigmatisme

3 maal anisocorie

2 maal corectopie

4 maal exophthalmus

1 maal abnormaal gevormde oog-
kamers

- | | |
|--|---|
| 1 maal congenitale nystachmus | 1 maal ontbreken onderste ooglid |
| 1 maal hoogteverschil in stand van de ogen | en open nasolabiale spleten |
| 1 maal te lange traankanaaltjes | 1 maal waren de ogen drie maanden na de geboorte nog gesloten |

Cardiovasculaire afwijkingen die wij als positief beschouwden, vonden wij bij 22 patiënten, en wel:

- 3 maal alleen een aorta-insufficiëntie
- 1 maal een aneurysma van een sinus Valsalva met hypoplasie van de aorta ascendens, -boog en descendens
- 9 maal een dilatatie of aneurysma fusiforme van de aorta ascendens, waarbij 3 maal een verbrede arcus aortae en 2 maal een aneurysma fusiforme van de aorta descendens
- 3 maal een aneurysma dissecans van de aorta ascendens, waarbij 1 maal een lokaal aneurysma van de arcus aortae
- 1 maal alleen een verbreding van de arcus aortae
- 1 maal een aneurysma fusiforme van de aorta abdominalis
- 1 maal een aneurysma van de arteria carotis
- 1 maal een pulmonaalstenose
- 2 maal een arachnodactyliehart

Een pathologisch-anatomisch onderzoek werd drie maal verricht, en wel bij de succesvolle operatie van het aneurysma aortae abdominalis et iliacae communis (D5) en bij de obducties van de patiënten A6 en EC22, waarbij een aneurysma dissecans van de aorta gevonden werd. In alle gevallen was er een elastische degeneratie van de aortamedia.

27 andere patiënten hadden nog cardiovasculaire afwijkingen, die wij niet positief durfden noemen, namelijk:

- | | |
|---|--|
| 5 maal een dubieuze diastolische souffle | 1 maal een zeer wijde arteria femoralis |
| 3 maal een dubieuze aorta-insufficiëntie | 1 maal een dubieus atriumseptumdefect |
| 1 maal een dubieus aneurysma van een sinus Valsalva | 4 maal een prominierende conus pulmonalis |
| 4 maal een „wat brede” aorta ascendens | 1 maal mogelijk een mitraal-insufficiëntie |
| 1 maal misschien een abnormaal vat achter de aorta | en combinaties van de genoemde afwijkingen |
| 1 maal dubieus een coarctatio aortae | |

Bij 83 patiënten werd een elektrocardiogram gemaakt, hetgeen	
57 maal geen duidelijke afwijkingen	2 maal een atrioventriculair blok
toonde	3 maal ventriculaire extrasystolen
4 maal een linkshypertrofie	1 maal een supraventriculaire
3 maal een linksbelasting	tachycardie
3 maal een rechtsbelasting	2 maal supraventriculaire extra-
2 maal een compleet rechter bun-	systolen
deltakblok	1 maal een wandering pacemaker
6 maal een incompleet rechter bun-	1 maal een flinke Q top in III
deltakblok	

De *familie-anamnese* was:

positief bij 92 patiënten, en wel +++ bij 67, ++ bij 15 en + bij 10,
en negatief bij 30 patiënten, en wel — — — bij 19, — — bij 11.

De frequentie van de gevonden *habitusafwijkingen* is in een schema opgegeven tegelijk met die van de andere groepen, om een goede vergelijking der waarden mogelijk te maken (tabel 26).

Hierbij dient eerst nog het volgende vermeld:

Van de <i>contracturen</i> was er	29 maal een skoliose
16 maal een elleboogcontractuur	25 maal een kyfose
1 maal een enkelcontractuur	21 maal een kyfoskoliose en
1 maal een kniecontractuur	7 maal een lordose
en verder contracturen van vingers	
en tenen	Bij de <i>knieafwijkingen</i> was er
	12 maal een genu valgum
Bij de <i>kaakafwijkingen</i> was er	5 maal een genu varum
50 maal een irregulaire tandinplan-	20 maal een genu recurvatum
ting	7 maal een hoogstand van de pa-
24 maal een prognathie en	tella
13 maal een combinatie van beide	6 maal een genu valgum et recur-
	vatum
Bij de <i>thoraxafwijkingen</i> was er	1 maal een genu valgum en hoog-
31 maal een sternum excavatum	stand van de patella
33 maal een sternum carinatum	1 maal een genu recurvatum en
19 maal een asymmetrische thorax	hoogstand van de patella
en	
18 maal een asthene thorax	Bij de <i>voetafwijkingen</i> was er
Bij de <i>wervelkolomverkrummingen</i>	16 maal een pes valgus
was er	2 maal een pes varus

71 maal een pes planus	11 maal haemorrhoiden
10 maal een pes cavus	1 maal een prolaps
1 maal een pes equinovarus	
15 maal een hallux valgus	Een overbeweeglijkheid der gewrich-
9 maal een pes valgus et planus	ten bestond
1 maal een pes valgus en hallux	19 maal in de schouders
valgus	15 maal in de ellebogen
2 maal een pes valgus et cavus	58 maal in de polsen
9 maal een pes planus en hallux	29 maal in de vingers
valgus	23 maal in de duimen
1 maal een pes cavus en hallux	14 maal in de heupen
valgus	24 maal in de knieën
In de rubriek <i>hernia</i> was er	18 maal van de patellae
14 maal een hernia	45 maal in de enkels
35 maal varicosis	2 maal in de tenen

In tabel 26 zijn bovenaan de verschillende groepen aangegeven met de aantallen patiënten erin. > of + betekent, dat een maat groter was dan normaal, of dat een kenmerk positief was. N.V. = niet vermeld, 100 procent betekent dat een maat gelijk was aan de normale.

Bezien wij nu de tabel waarin de frequenties van vóórkomen van de verschillende symptomen voor alle groepen zijn samengevat, dan vallen de volgende punten het meest op:

A. De frequenties nemen vrijwel steeds af in de reeks: Marfan—Fa + Fb + Fc—H—K.

B. De het meest frequent bij het syndroom van Marfan vóórkomende symptomen zijn niet steeds de meest typische ervoor, in die zin dat zij bij de andere groepen veel minder frequent zouden vóórkomen.

C. De grootste verschillen in de frequenties van vóórkomen tussen de groepen met het syndroom van Marfan en de andere groepen vonden wij voor de armlengte, de contracturen, de sténomélie, de oorafwijkingen, de sternummisvormingen, de wervelkolom-, knie- en voetafwijkingen, de matige ontwikkeling van subcutaan vet en spierweefsel en de hand- + vingerlengte.

D. Het blijkt, dat de toeneming van de *lichaamslengte* minder typisch is dan de relatief grotere toeneming van de *spanwijdte*. Dit viel ook te verwachten, daar de vaak vóórkomende verkrommingen van de wervelkolom een negatieve invloed hebben op de lichaamslengte, en een positieve op de spanwijdte.

Uit figuur 33 (pag. 365) blijkt, dat de toeneming in lengte desalniettemin vaak aanzienlijk is bij het syndroom van Marfan, en dat de meeste patiënten 4–18 centimeter, respectievelijk 4–14 procent te lang waren.

Tabel 26 Frequentie van vóórkomen der symptomen in de verschillende groepen

Marfan (122)				Fa (16)			Fb (6)			(Fc (13)		
> of +	N.V.	100 pct		> of +	N.V.	100 pct.	> of +	N.V.	100 pct.	> of +	N.V.	100 pct.
82,8pct	6			60 pct.	1	3	100pct.	1		84,6pct.		
83,8	11	6		75	1		75	2		75		1
59,8	10			33,3	1		25	2		25	1	
75	10			66,7	1		50	2		69,2		
75,4	8			60	1		50	2		61,5		
78,6	8			73,3	1		100	2		83,3	1	
52,8	14			40	1		25	2		66,7	1	
57,1	24	+++ ++ +		70	6	+++ ++ +	33,3	3	+++ ++ +	30	3	+++ ++ +
81,6	8	6 34 55		46,7	1	1 6	75	2	1 2	53,8		1 6
89,9	3	1 27 79		53,3	1	1 7	60	1	3	100		13
60,4	6	6 64		33,3	1	5	100	2	4	69,2		1 8
62,4	5	9 64		40	1	1 5	75	2	3	69,2		1 8
70,6	3	2 19 63		46,7	1	7	60	1	1 2	76,6		3 7
54,8	7	1 8 54		40	1	6	100	1	1 4	69,2		9
49,6	7	5 52		26,7	1	4	20	1	1	53,8		7
55,2	4	4 11 49		0,0	1		20	1	1	69,2		2 7
65,5	2	2 11 63		26,7	1	4	25	2	1	84,6		11
32,8	6	2 36		13,3	1	2	0,0	2		46,2		6
77,8	5	3 17 71		53,3	1	7 1	50	2	2	92,3		3 9
39,5	8	15 30		33,3	1	5	80	1	1	53,8		1 6
84,5	6	9 28 61		73,3	1	1 10	25	2	2 1	100	1	5 7
71,7	9	5 76		20	1	3	75	2	1	84,6		1 10
64,6	9	3 70		13,3	1	2	50	2	2	92,3		2 10
83,3	8	43 23 29		53,3	1	4 2 2	75	2	1	61,5	2	5 1
82,6	7	5 90		53,3	1	8	50	2	2	61,5		8

Dat in andere groepen ook veel lange personen voorkomen valt te verklaren doordat:

- patiënten met het syndroom van Marfan vaak stammen uit, of althans vaak ontdekt worden in, families met lange personen;
- wij ons onderzoek speciaal richtten op de verdachte familieleden;
- de patiënten uit de groepen F en K onderzocht werden omdat de verdenking van het bestaan van een syndroom van Marfan gerezen was, hetgeen uiteraard het snelst geschiedt bij lange personen.

Uit de figuren 34 en 35 blijkt, dat:

- de spanwijdte bij de meeste patiënten nog 1–10 centimeter, respectievelijk 1–6 procent, groter was dan hun , meestal reeds vergrote, lichaamslengte;
- er bij een vergelijking met de verhouding tussen spanwijdte en lichaamslengte van normalen, bij de patiënten met Marfan een sterke verschuiving was opgetreden naar een vergroting van deze verhouding, vooral bij de mannen.

E. De gegevens over de, in de literatuur vermelde, naar distaal toenemende

Fa + Fb + Fc (35)				H (44)				K (46)				
> of +	N.V.	100 pct.		> of +	N.V.	100 pct.		> of +	N.V.	100 pct.		
72,7 pct.	2			80 pct.	7	2		86,1 pct.	9	1		Lengte
75	3	3		60	7	2		51,6	14	1		Spanwijdte
29	4			27,8	8			18,2	13			Arm
65,6	3			40	9			41,9	15			Hand
59,4	3			54	7			43,8	12			Middenvinger
80,6	4			69,4	8			57,6	13			Middenv.-arm
48,4	4			52,8	8			30,3	13			Been
52,2	12	+++	++	66,7	16	+++	++	12,0	22	+++	++	Voet
53,1	3		3	37,2	1		2	43,5			2	Contracturen
72,7	2		1	43,2			19	51,3			3	Sténomélie
56,3	3		1	44,2	1		19	39,1				Dolichocéfalie
56,3	3		2	41,9	1		18	34,8			1	Lang, smal gelaat
60,6	2		4	47,7			3	47,8			3	Gehemelte
60,6	2		1	43,2			3	45,7				Kaken
36,4	2		12	27,9	1		12	17,4			1	Oren
30,3	2		2	9,3	1		4	30,4			4	Sternum
50	3		16	22,7			1	32,6				Wervelkolom
25	3		8	9,3	1		4	8,7				Knies
66,7	3		10	37,2	1		2	36,9			4	Voeten
40,6	2		1	16,3	1		1	19,6				Herniae
84,4	3	1	8	56,8			4	52,2			8	Banden
46,7	3		1	18,8	1		8	28,3				Subcutaan vet
50	3		2	13,9	1		6	23,9				Spier
53,1	3	6	7	37,8	7	4	6	39,4	13	4	3	H + V
56,3	3		2	40,5	7		15	33,3	13		11	Maten

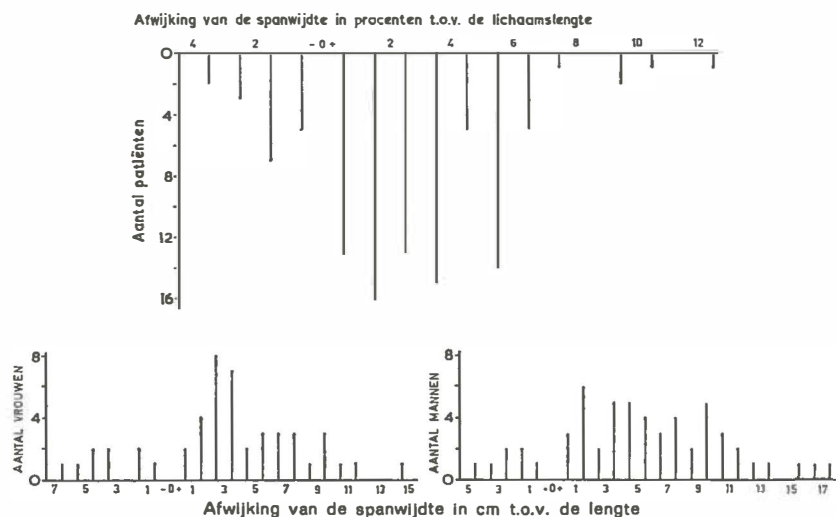


Fig. 34 Verschil tussen spanwijdte en lengte bij 105 patiënten met het syndroom van Marfan

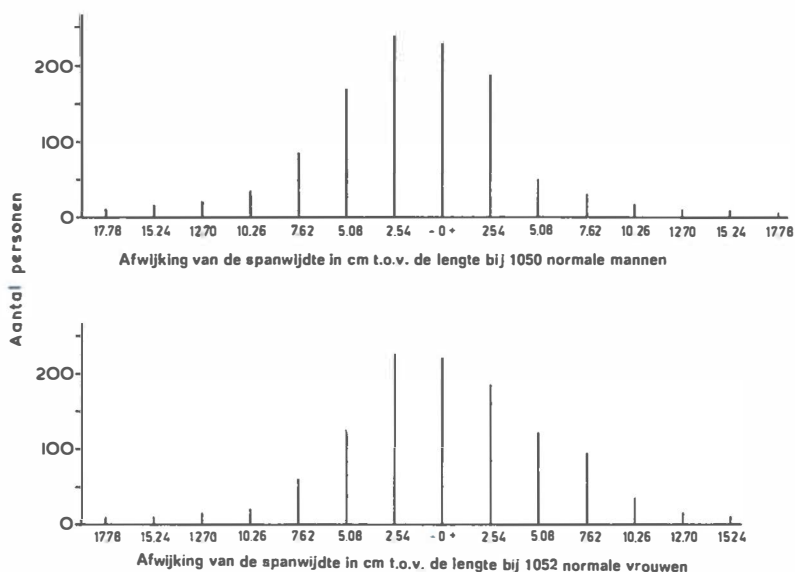


Fig. 35 Verskil tussen spanwijdte en lengte bij normalen

relatieve verlenging van de extremiteiten spreken elkaar wat tegen. Vóór dit type verlenging pleiten:

- het hoge percentage waarin hand- + middenvingerlengte vergroot waren in de Marfan groep, alsmede de mate van deze vergroting;
- de toeneming in de richting arm-hand naar middenvingerlengte, van de percentages waarin een lid ten opzichte van de lichaamslengte vergroot was, in de Marfan groep;
- het hoge percentage waarin, in de Marfan groep, de absolute lengte van de middenvinger vergroot was ten opzichte van de absolute armlengte;
- de gemiddelde procentuele toename in de absolute lengte van arm en middenvinger bij de Marfan groep (zie tabel 27):

Tabel 27 Gemiddelde procentuele toename in de absolute lengte van arm en middenvinger bij 90 Marfanpatiënten

Leeftijd	Mannen			Vrouwen		
	N	Arm GPLT	Middenvinger GPLT	N	Arm GPLT	Middenvinger GPLT
0-10 j	14	17,8	27,1	10	19,0	24,0
10-18 j	14	21,0	28,3	10	18,9	22,2
18-30 j	10	19,4	26,6	3	17,9	16,3
Boven 30 j	11	8,2	20,9	18	18,7	21,2

Ten slotte bleek uit een onderzoek, waarbij de procentuele toename van de absolute lengte van arm en middenvinger bij de patiënten met het syndroom van Marfan gemeten werd, duidelijk dat de verlenging van de bovenste extremiteiten naar distaal toeneemt.

Tegen deze naar distaal toenemende verlenging pleit enigszins dat, ten opzichte van de andere groepen, niet de vergroting van de middenvingerlengte ten opzichte van de lichaamslengte, doch juist die van de armlengte ten opzichte van de lichaamslengte het meest typisch was.

F. Omdat in alle groepen, doch vooral in de Marfan groep, het vóórkomen van verkrommingen van de wervelkolom frequent was, hebben wij, om de verlengingen van arm, hand en middenvinger juist te kunnen beoordelen, de absolute lengten ervan in alle groepen nog eens vergeleken (tabel 29) met de absolute normale lengten in centimeters, waarvoor wij de volgende waarden vonden (tabel 28):

Tabel 28 Absolute lengte van arm, hand en middenvinger bij normalen

Leeftijd in jaren	Arm		Hand		Middenvinger	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0- 2	21,4	21,1	6,4	6,2	3,6	3,4
2- 3	33,6	33,1	9,9	9,7	5,4	5,2
3- 4	36,3	36,3	10,5	10,2	5,8	5,6
4- 5	39,6	39,7	11,8	11,5	6,2	5,9
5- 6	42,6	42,2	12,2	11,8	6,6	6,4
6- 7	49,1	47,3	12,7	12,5	7,0	6,8
7- 8	50,3	49,7	13,6	13,2	7,5	7,3
8- 9	52,7	52,1	13,9	13,8	7,6	7,7
9-10	55,3	54,5	14,5	14,3	7,8	7,8
10-11	56,8	56,3	15,2	14,9	8,2	8,2
11-12	58,4	59,0	15,7	15,5	8,4	8,5
12-13	60,8	61,2	16,1	15,8	8,8	8,7
13-14	64,2	63,8	16,3	16,0	9,2	8,9
14-15	66,8	65,1	17,3	16,3	9,4	9,1
15-16	68,4	65,6	17,9	16,3	9,6	9,3
16-17	69,3	66,5	18,1	16,3	9,8	9,5
17-18	71,5	66,8	18,0	16,8	9,9	9,6
18-19	73,1	67,8	18,6	16,7	10,0	9,7
19-20	74,1	67,3	18,3	16,2	10,1	9,8
Volwassenen	75,2	67,6	18,1	17,1	10,3	9,9

Uit deze tabel menen wij te mogen concluderen, dat de Marfan groep duidelijk van de anderen afwijkt, doordat er een veel sterkere vergroting van arm-, hand- en vingerlengte bestaat dan in de andere groepen. Opvallend is

tevens hoe vaak er ook in die andere groepen een vergroting van deze ledematen bestaat. Dit valt voor de andere symptomen ook op (zie tabel 24) en is vrijwel zeker het gevolg van de selectie van deze groepen als „ten opzichte van het syndroom van Marfan differentiaal-diagnostisch moeilijkheden biedende”.

G. De maten bleken een redelijk goed diagnostisch hulpmiddel bij de diagnose syndroom van Marfan.

H. Het gemiddelde habitusgetal voor deze verschillende groepen was als volgt (tabel 30):

Tabel 30 Gemiddelde habitusgetal in de verschillende groepen

		Gemiddeld	Gemiddeld
A	8,4	7,1	6,4
B	4,0		
C	7,1		
D	6,9		
Ea	4,4	5,8	
Eb	3,0		
Ec	7,0		
Fa	3,0	4,8	3,9
Fb	4,0		
Fc	7,2		
H	3,2		
K	3,7		

I. Het grote aantal *contracturen* in alle groepen wordt verklaard, doordat kromme tenen vaak als zodanig werden betiteld.

J. Het grote aantal *overbeweeglijke gewrichten* in alle groepen wijst op de moeilijkheid van beoordeling van ook dit symptoom.

K. Des te opvallender zijn de frequentieverschillen tussen de groepen van de, toch ook moeilijk hanteerbare, symptomen als vermindering van *subcutaan vet* en hypotone, weinig ontwikkelde, *spieren*.

L. Opvallend waren ten slotte de lage percentages in groep Fa, waarin echter, ten opzichte van groep K, de verlenging van hand, voet en middenvinger zeer groot was.

Samenvattend blijkt uit deze tabellen wel, dat geen enkel van de hierin vervatte symptomen *op zich* een voldoende houvast geeft voor de diagnose syndroom van Marfan, en dat iedere indeling die is gebaseerd op het al of niet vóórkomen van een aantal dezer symptomen, altijd een zekere willekeur met zich draagt. Dit wordt nog evidentier als men overweegt hoe moeilijk het is om volgens vaste en zuivere maatstaven het al of niet voldoende duidelijk aanwezig zijn van zo'n symptoom vast te stellen.

Slechts door een gebruik van deze gegevens over de habitus, samen met de, door een zo zorgvuldig mogelijk onderzoek verzamelde, gegevens over de cardiovasculaire en oogheelkundige status, en door een uitgebreid familieonderzoek, kan men tot een enigszins verantwoorde (differentiaal) diagnose komen.

De in verschillende groepen gevonden *oogafwijkingen* hebben wij ook verenigd in een tabel (31), waarin wij ter vergelijking nog eens de bij patiënten met het syndroom van Marfan aangetroffen oogafwijkingen hebben geplaatst.

Tabel 31 De in verschillende groepen gevonden oogafwijkingen

Afwijking	Groepen					
	M(122)	Fa(16)	Fb(6)	Fc(13)	H(44)	K(46)
Lensdislocatie	86	16				2
Afgeplatte lenzen				1		
Cataract	7	1		1	1	1
Hypermetropie	38	1			5	
Myopie	33	4	2	3	6	8
Coloboma iridis	1	2				
Pigmentarme iris		1			1	
Heterochromie van de iris	1					1
Miosis	26	3				
Ablatio retinae	8					
Atrofie van retina, choroidea en iris	1	1				
Pigmentneerslagen in de retina	3			1		
Tapetoretinale degeneratie					2	
Retina laporina				1		
Maculapigmentatie	2				1	
Papilla alba						1
Glaucoom	2	2				1
Blauwe ring om de cornea	3					1
Buphthalmus		1				
Strabismus	20	3	2	3	7	8
Astigmatisme		1			2	
Corectopie	2	1				1
Exophthalmus	4					
Glasvochtdegeneratie		2				
Nystachmus	1			1	2	2
Ogen te lang gesloten	1				1	

Uit deze tabel blijkt wel, dat de lensdislocatie en de miosis met de visusveranderingen, die vaak sterk uitgesproken zijn, wel de meest typische oogsymp-tomen van het syndroom van Marfan vormen.

De *cardiovasculaire* afwijkingen in de verschillende groepen laten zich moei-

lijk samenvatten in één tabel, en wij zullen deze afwijkingen nu dus per groep vermelden:

- Fa: 2 maal een dubieuze verwijding van de aorta
- Fb: 1 maal aorta ascendens wat breed met congenitaal atrioventriculair blok
2 maal wijde aorta met aorta-insufficiëntie
2 maal aneurysma van de aorta ascendens, waarbij 1 maal ook van de aorta descendens en abdominalis
1 maal vergrote linker ventrikel met prominierende conus pulmonalis
- Fc: 1 maal enige elongatie van de aorta
2 maal een dubieuze aorta-insufficiëntie
1 maal een hypoplasie van de aorta, isthmusstenose, pulmonaalstenose en een links verlopende vena cava
1 maal pulmonaalstenose + ventrikelseptumdefect
1 maal pulmonaalstenose + atriumseptumdefect
1 maal incompleet R.B.B.
- H: 1 maal bolle linker ventrikel
1 maal hypertensie met linkshypertrofie
1 maal prominierende conus pulmonalis
- K: 1 maal iets brede aorta?
1 maal dubieuze aorta-insufficiëntie
1 maal coarctatio aortae
1 maal dubieuze pulmonaalstenose
1 maal prominierende conus pulmonalis
2 maal mitraalstenose
1 maal mitraalinsufficiëntie
1 maal tetralogie van Fallot
1 maal atriumseptumdefect
1 maal incompleet R.B.B.

Vervolgens wordt nog een overzicht gegeven (tabel 32) van de meer zeldzame afwijkingen in de verschillende groepen, waarbij dient te worden opgemerkt, dat slechts bij enkele van de patiënten botfoto's gemaakt werden.

Tabel 32 Zeldzame afwijkingen in de verschillende groepen

Afwijking	M	Groepen		
		F	H	K
1 Scapula alatae	42	1		
2 Moeheid	19		3	
3 Vaak verkouden	9			
4 Pneumonie in de anamnese, waarvan 8 maal meer dan één keer	20			

Afwijkingen	M	Groepen			K
		F	H		
5 Zwemvliezen	18	4	2		6
6 Ziekte van moeder in de graviditeit	3				
7 Dik bij de geboorte	2				
8 Trage lichamelijke ontwikkeling	16	2			
9 Rachitis gehad	3				
10 Acuut reuma gehad	1				
11 Dikker geworden na gedwongen rust	5				
12 Veel dorst	7				
13 Nervositas	16				
14 Debilitas	10	6			2
15 Neurose					4
16 Enuresis	4				2
17 Hydrocephalus	1	1			1
18 Neurologische stoornissen	1	1	1		3
19 Bewustzijnsstoornissen	2				
20 „Restless legs”	1				
21 Stoornissen in het gehoor	9				
22 Periodieke spierslapte	1				
23 Spastisch kind	1				
24 Epilepsie	1				
25 Kleine testes	2				
26 Kleine penis	7				
27 Kleine secundaire geslachtskenmerken	6	4			2
28 Cryptorchisme	4		1		1
29 Klinefelter					1
30 Hirsutisme	2				
31 Horizontaal begrensd pubisbehaaring bij man			1		
32 Multipele aborti	2				
33 Striae	1				
34 Venectasieën	2				
35 Haemangiomen	1				
36 Weinig elastische huid	1				
37 Droge ruwe huid	2				
38 Zeer dunne huid	1				
39 Vele pigmentaties over het hele lichaam	1				
40 Cysten in de longen, waarbij 1 maal een accessoire longkwab met een cyste, waarheen een aberrant vat liep	2				
41 Spontane pneumothorax	1				
42 Anaemie	1				
43 Diep gegroefde tong	1				
44 Gespleten huig	1	1			
45 Familiair ulcus pepticum (4 pat. in 1 familie)	4				
46 Maagklachten	2				
47 Hernia diafragmatica	1				
48 Pylorusspasmus	1				
49 Syndroom van Marchesani		2			
50 Syndroom van Klippel-Feil-Trenonay					1
51 Hypertelorisme		1			
52 Nierafwijkingen		1			1
53 Grote thymus					1

Afwijking	M	Groepen			K
		F	H		
54 Grote milt					1
55 Diffuse botpijnen	1				
56 Rugpijnen	3				
57 Voetpijnen	1				
58 Hypercalciurie	1				
59 Therapie met oestrogenen	1				
60 Therapie met decaduraboline	1				
61 Te hoge botleeftijd	4				
62 Osteoporose	2				
63 Verdikte epifysen	1				
64 Gespleten atlasboog					1
65 Oorlel vast aan het hoofd	1				
66 Oorlel ontbreekt		1			
67 Grootteverschil der oren	2				
68 Caput quadratum	1				
69 Microcéfalie	1				1
70 Zeer lang open gebleven fontanel	3				
71 Prominerende ossa frontalia	10				
72 Uitpuilen van het achterste deel van de bovenkaak naar me- diaal in de mondholte	1				
73 Gespleten gehemelte	2	1			
74 Dubbele rij tanden			1		
75 Asymmetrisch gelaat	4				
76 Habituele schouderluxatie	1	1			
77 Sterk gebogen claviculae	3				
78 Verschil in grootte der scapulae	2				
79 Brede sulcus costarius	1				
80 Congenitaal pecten carinatum	1				
81 Hoge kubische wervels	2				
82 Afgeplatte wervels	1				
83 Irregulaire dekplaten	1				
84 Te kleine processus transversus		1			
85 Te grote processus transversus	1				
86 Gedeformeerde costotransversale gewrichten	1				
87 Discopathie			1		
88 Scheuerman	1				1
89 Hernia nuclei pulposi	1		1		
90 Spondylolysis			1		
91 Spondylolisthesis	1				
92 Retrolisthesis					1
93 Spina bifida					1
94 Hypoplasie van os pubis en ischii	1				
95 Wijd bekken	1				
96 Nauw bekken	1				
97 Rotatie van het bekken	1				
98 Bekken van Otto	1				
99 Te diepe heupkommen	1				
100 Cubiti valgi	5				
101 Bij één patiënt a. een congenitale luxatie van het radiuskopje in het proximaleradio-ulnair gewricht; b. een hypoplasie van het ra-					

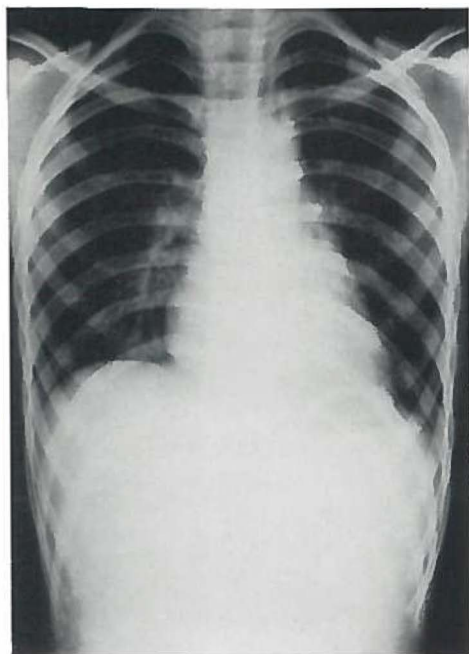
Afwijking	Groepen			
	M	F	H	K
diuskopje, het capitulum humeri en de laterale humeruscondyl; c. exostosen; d. een subluxatie in het distale radio-ulnair ge- wricht	1			
102 Verbuiging van de ulna naar radiaal	1			
103 Synostosis van radius en ulna	1			
104 Subluxatie van de duimen	2			
105 Actieve overstreikbaarheid van de vingertoppen	2			
106 Hyperextensiestand van de vingertoppen	1			
107 Ontbreken van één falanx	1			1
108 Naar lateraal of mediaal afwijken van vingers of tenen	18	3		
109 Contracturen van slechts één of enige vingers	8	1	3	3
110 Verlenging van slechts één of enige vingers of tenen	6			
111 Relatief grotere verlenging van één of enige vingers of tenen	4			2
112 Rozenkransvormige vingers of tenen	6	1		
113 Naar volair convexe metacarpalia	5	1	1	
114 Syndactylie		3		
115 Congenitale flexiecontracturen	5	1		
116 Congenitale heupluxatie	4		1	
117 Endorotatie bovenbenen	1			
118 Exorotatie bovenbenen	2			
119 Knieluxatie		1		
120 Kleine ossa tibiale externa	1			
121 Subluxatie in talonaviculair gewricht		1		
122 Vergroeide tenen	2	2		5
123 Zes tenen beiderzijds	1			

	MCP.I.	Ph.I.
Bij vier patiënten uit de Marfan groep waren	7,8	5,2
de metacarpaal-index (MCP.I.) en de pha-	8,25	5,4
langeaal-index (Ph.I.) als volgt	9,5	5,5
	10,9	5,9
Bij zes patiënten uit de andere groepen waren deze	8,25	4,8
	8,58	5,4
	8,7	5,5
	9,06	6,0
	9,2	6,2
	9,6	

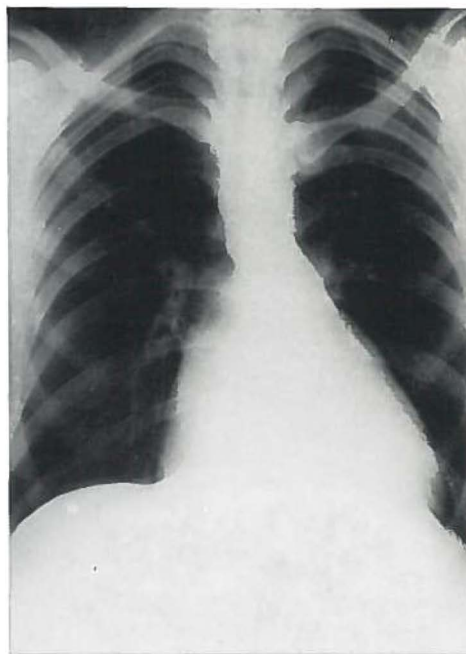
Ten slotte geven wij nog een paar afbeeldingen (23–37) van cardiovasculaire en skeletafwijkingen.

STAMBOMEN

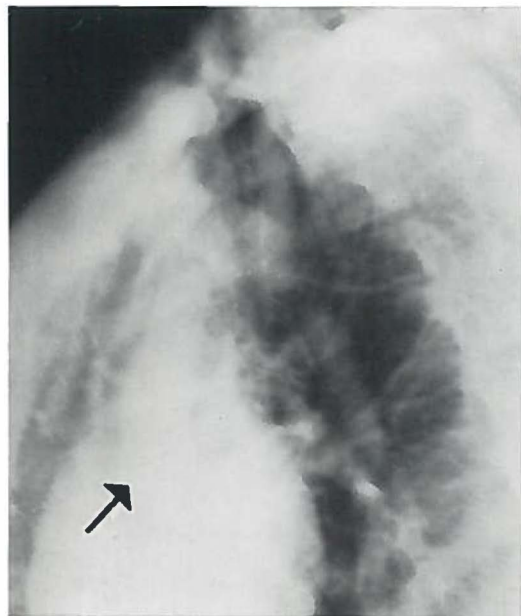
Deze werden steeds gemaakt als er meer dan één patiënt(e) in een familie voorkwam, en tevens voor patiënten wier familie-anamnese en gegevens van de huisarts een verdenking van het vóórkomen van verscheidene gevallen in de fa-



Afbeelding 23: X-thorax van patiënt A1 met waarschijnlijk een pulmonaalstenose

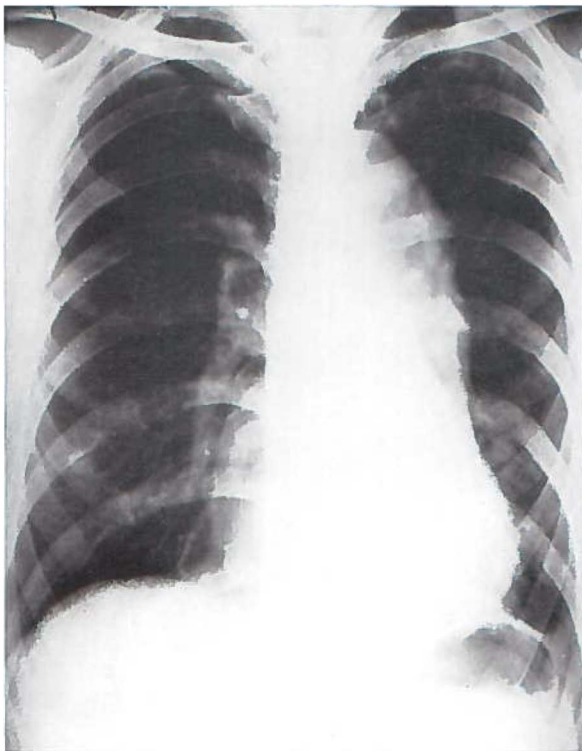


Afbeelding 24: X-thorax van patiënt A3 met waarschijnlijk arachnodactylie hart

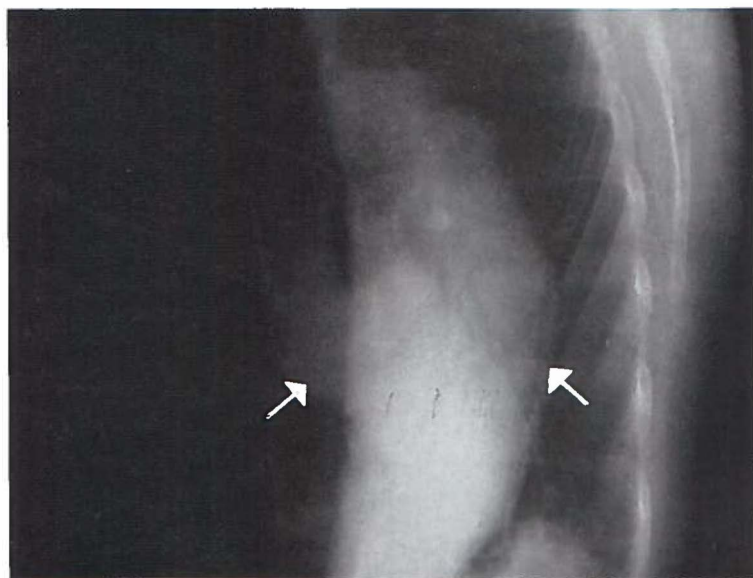


Afbeelding 25: X-thorax van patiënt D4 met waarschijnlijk aneurysma sinus Valsalvae

Afbeelding 26A: X-thorax van patiënt van v. Buchem met aneurysma dissecans aortae thoracalis



Afbeelding 26B: Angiogram van deze patiënt waarop het aneurysma goed te zien is en zelfs een dubbelcontour lijkt te vertonen, en mogelijk een verwijding van een sinus aortae bestaat. Er ontstond een dissectie der aorta thoracalis in de graviditeit





Afbeelding 27: X-cerviale wervelkolom van patiënt A4 met verstreken lordose en hoge smalle wervels



Afbeelding 28: X-thoracale wervelkolom van patiënt A4 met hoge kubische wervels



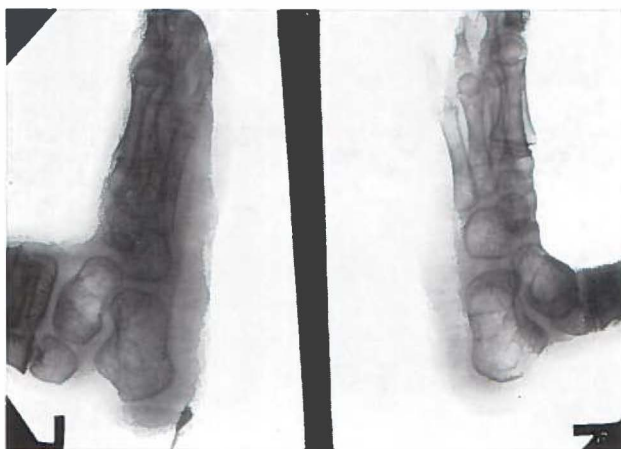
Afbeelding 29: X-lumbale wervelkolom van patiënt A4 met skoliose, overgangswervel lumbosacraal en grote processi transversi.



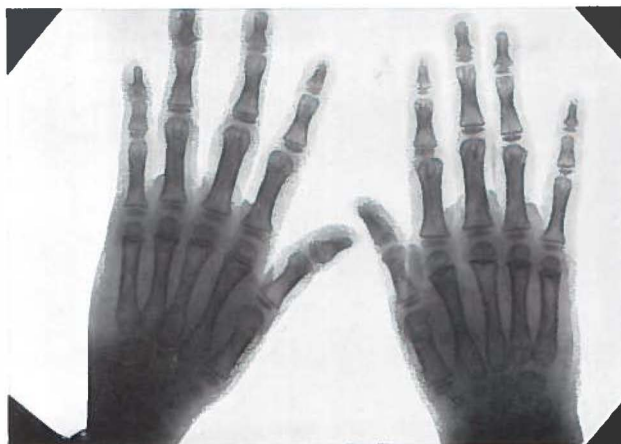
Afbeelding 30: X-hand van patiënt A4: dolichosténomélie



Afbeelding 31: X-voet van patiënt A4: dolichosténomélie



Afbeelding 32A: X-voeten van patiënte C2 met zeer kalkarm skelet, en zichtbare vaattekening hierin



Afbeelding 32B: X-handen van patiënte C2 met zeer kalkarm skelet en zichtbare vaattekening hierin.



Afbeelding 33: Patiënte C2 (zie tekst)



*Afbeelding 34: X-bekken
van patiënt C37 met hypo-
plasie van het os pubis en
ischii links en endorotatie*

*Afbeeldingen 35 A en B:
X-elleboog van patiënte
C25 met hypoplasie van de
laterale humeruscondyl, het
capitulum humeri en het
radiuskopje, en een congeni-
tale luxatie van dit radius-
kopje in het proximale ra-
dio-ulnair gewricht.*



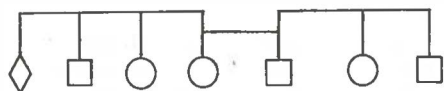
*Afbeelding 36: X-schedel
van patiënt A3 met steil
naar boven vóór oplopen-
de voorste schedelbasis*

milie opriepen, alsook voor enige personen bij wie de diagnose zonder meer niet uit te sluiten was en bij wie wij na het zorgvuldig bezien van alle gegevens pas de diagnose, die vaak elders gesteld was, volgens onze criteria meenden te moeten verwerpen. Tevens werden aldus de familiegegevens van de in de tabellen niet per familie, doch per symptoomgroep gerangschikte patiënten goed verenigd. Wij kwamen zo tot 32 stambomen. Hierin werden door ons de volgende tekens gebruikt:

- Duidelijk positieve oogafwijkingen
- ◐ Duidelijk positieve habitusafwijkingen
- ⊙ Duidelijk positieve oog- en habitusafwijkingen
- ⊗ Duidelijk positieve cardiovasculaire afwijkingen
- Familie alleen als inlichtingenbron voor gegevens van deze patiënt
- = Ook inlichtingen van de arts
- = Door ons ook gezien, doch niet volledig onderzocht
- = Door ons ook gezien en volledig onderzocht
- ◇ Geslacht onbekend
- ◇ Op zeer jeugdige leeftijd overleden
- I ○ Moeder met haar dochter
- II ○
- I II ○ Vader met zijn dochters
- II
- ┌─┴─┐ Echtgenoten

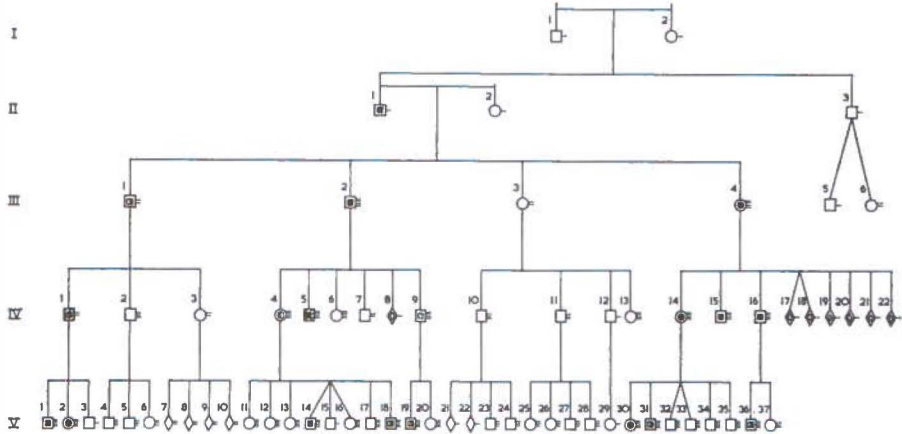
Als in de bijbehorende tekst staat I3 = A40, slaat A40 op het rangnummer van de patiënt in de Marfan groep, en er volgt dan geen beschrijving, omdat alle gegevens in de patiëntentabel (25) vermeld staan. Personen die niet opgenomen zijn in deze tabel worden wel beschreven.

Omdat de leeftijd van de familieleden der patiënten niet steeds bekend was, staan b.v. de zusters en de broers van een ouderpaar niet steeds op volgorde van leeftijd gerangschikt, en wil het onderstaande voorbeeld dus niet zeggen, dat de vrouw de jongste was uit haar gezin en de man de oudste uit het zijne.



In deze stambomen werden dezelfde afkortingen gebruikt als in de patiëntentabel (tabel 25).

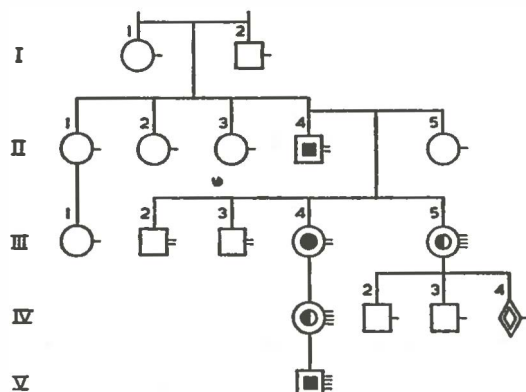
STAMBOOM 1



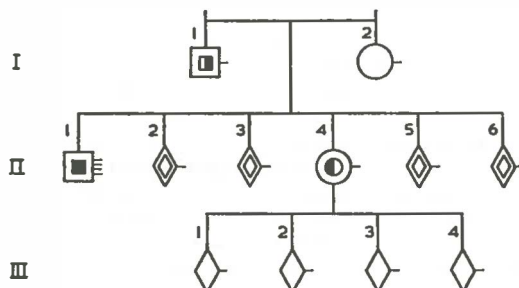
- I. 1?; 2 stevig gebouwd, † 80 j.
- II. 1 slechte ogen, lang, tener, lange vingers, veel rugklachten, scheef gegroeid, † 63 j. Had de karakteristieke habitus. Zijn 12 broers en zusters g.a.; 2 klein, goede ogen, geen cardiale klachten, † 70 j.; 3 g.a.
- III. 1 lang, tener, lange vingers, goede ogen, plots † 63 j.; 2 = C58; 3 g.a., hypermetropie; 4 = C57; 5 klein, dik, slechte ogen; 6 cataract re. oog, normale habitus.
- IV. 1 lang, tener, pecten excavatus, hartklepafwijking, † 55 j., ogen?; 2 lang, lange vingers, dik, goede ogen en geen cardiale klachten; 3 g.a.; 4 = Ea13; 5 = A9; 6 = H36; 7 g.a.; 8 ?; 9 = H35; 10 lang, mager, lange vingers, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 11 normale lichaamsbouw, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 12 g.a.; 13 = H37; 14 = C48; 15 = C47; 16 = C44; 17 en 18 † bij geboorte; 19 † influenza; 20 en 21 abortus; 22 † stuipen.
- V. 1 = C18; 2 = C29; 3 dood geboren; 4 lang, niet de habitus, geen lensdislocatie en geen cardiale klachten; 5 niet de habitus, goede visus, geen iridodonesis en geen cardiale klachten; 6 bril, geen lensdislocatie, dik, niet de habitus en geen cardiale klachten; 7-11 g.a.; 11 = H27; 12 = H23; 13 = H19; 14 = C15; 15 dood geboren; 16 = H17; 17 = H11; 18 = Ec4; 19 = Ec13; 20 = H7; 21 en 22 g.a.; 23-29: niet de habitus, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 29 lang, niet tener, lange vingers, geen cardiale klachten, zwakke bril; 30 = C3; 31 = Ec3; 32 = H5; 33 = H6; 34 = H3; 35 = H1; 36 = Ec9; 37 dik, kort, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten.

STAMBOOM 2

- I. 1 geen slechte ogen, niet groot; 2 ?
- II. 1 cataract, tamelijk lang, † 91 j.; 2 lang, geen slechte ogen, † 86 j.; 3 g.a.; 4 zeer lang en mager, lensluxatie; 5 g.a.
- III. 1 g.a.; 2 dood geboren; 3 na 1 jaar †: ingewandstoornis; 4 lang 157 cm, stevig gebouwd, arachnodactylie, pedes plani, zeer hoog gehemelte, subluxatio lenticis, cataracta punctata, membrana pupillaris persistens en geen hartafwijking; 5 = Ea18.
- IV. 1 = Ea12; 2 en 3 evenals hun kinderen g.a.; 4 † op 8 maanden aan ?.
- V. 1 = C19.



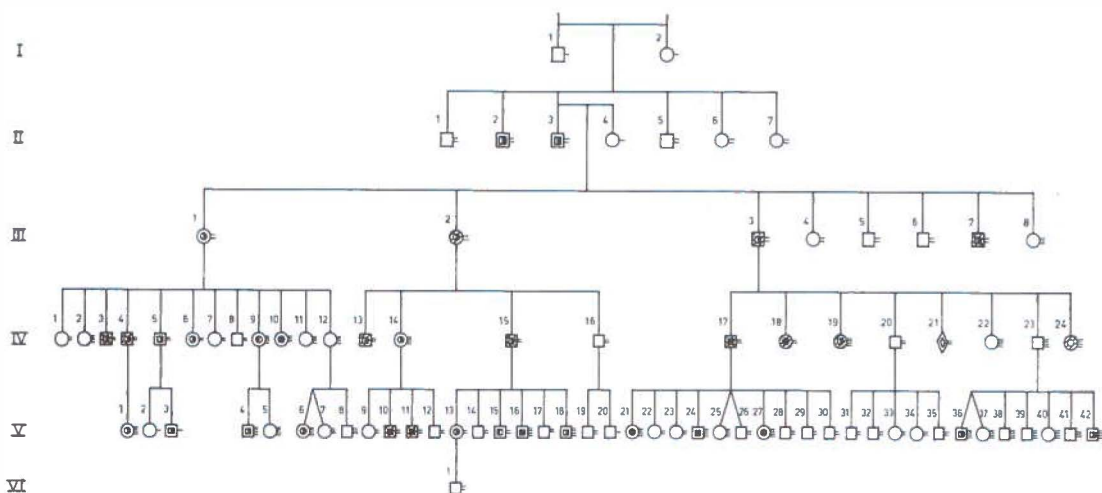
STAMBOOM 3



- I. 1 lang met de typische habitus, slechte ogen van kindsaf, op 63 j. † nierziekte, geen broers of zusters, ouders ?; 2 niet lang, wel tenger, slechte ogen van kindsaf, † 70 j. mamma; haar ouders, broers en zusters of hun kinderen ?.
- II. 1 = C56; 2, 3, 5 en 6 jong † aan ?; 4 slechte ogen van jongsaf, † bij partus op 30 j., lang, stevig gebouwd.
- III. 1, 2, 3 en 4 niet de habitus, goede ogen en geen cardiale klachten.

STAMBOOM 4

- I. 1 en 2 onbekend.
- II. 1 g.a.; 2 langste soldaat Nederlandse leger, geen slechte ogen; 3 had kyfaskoliose en volgens foto duidelijk de habitus en goede ogen; 4 dubbele rij tanden, van jongsaf blind en aan ogen geopereerd, ook haar broer zeer slechte ogen; 5 g.a. evenals zijn kinderen; 6 ? ongetrouwd; 7 g.a.
- III. 1 lang en mager, goede ogen en † 80 j.; 2 zeer lang, liep in beugels, goede ogen en † aan hartafwijking op 27 j.; 3 zeer lang, goede ogen, hartafwijking en † 52 j. aan maagbloeding ?; 4 g.a.; 5 g.a. evenals zijn kinderen; 6 † 62 j. aan hartafwijking; 7 zeer sterke kyfose van jongsaf, zeer grote handen en voeten, lange vingers en tenen, subluxatie van de duim, holvoeten, goede ogen en † aan hartafwijking 54 j.; 8 niet de habitus, geen lensdislocatie of hartafwijking.



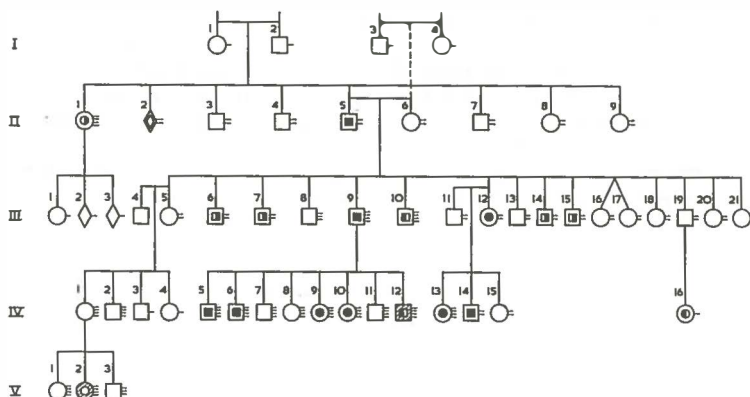
IV. 1 g.a., evenals haar kinderen; 2 = H43; 3 210 cm, mager, goede ogen, † 24 j. Had hartafw.; 4 lang 190 cm, schoenm. 47, myopie, astigmatisme, aneurysma dissecans na 8 j. aorta-insufficiëntie; 5 zeer lang, myopie, geen lensdislocatie; 6 kyfose, geheel misvormd, zeer mager (20 kg), goede ogen, † aan pneumonie; 7 g.a. evenals haar kinderen; 8 groot, dik, stevige lichaamsbouw, goede ogen, ook kinderen g.a.; 9 = Ea17; 10 = C52; 11 = H38; 12 = H34; 13 lange magere jongen, † 13 j. aan hartafw.; 14 = Ec23; 15 = lang, tener, geen dislocatio lentis, aorta-insufficiëntie met sterk naar links vergroot hart en linkshypertrofie op ECG, † 51 j. aan decomp. cordis; 16 g.a.; 17 lange handen, vingers en voeten, lengte 196 cm, spanwijdte 196 cm, benen 129 cm, middenvinger 12,9 cm, hamertenen, subluxatio lentis naar boven. Was al 8 jaar bekend met aorta-insufficiëntie, † 45 j. aan aneurysma dissecans; 18 lang, mager, lange handen en voeten, vingers en tenen, skoliose, overbeweeglijke gewrichten, subluxatio lentis naar boven, na langdurige aorta-insufficiëntie, † aan aneurysma dissecans met decompensatio cordis; 19 = D7; 20 lengte 180 cm, spanw. 176 cm, middenvinger 10,7 cm, gewicht 79,5 kg, niet de habitus, geen souffles, doorl.: g.a.; 21 † aan pneumonie, verder ?; 22 = H42; 23 = H40; 24 = Eb2.

V. 1 = Ec20; 2 g.a.; 3 erg lang en tener, slappe oren, lange dunne vingers, bril; 4 = Ec14; 5 = Ec12; 6 = Ec2; 7 en 8 niet de habitus, goede ogen, geen lensdislocatie, geen hartafwijking; 9 alleen hoog gehemelte, verder g.a.; 10 lang, spinvingers, pecten excavatus, kyfose, ankylose, lensdislocatie naar boven, megalocornea, † 20 j. aan aorta-insufficiëntie met decompensatie; 11 niet abnormaal lang, lange vingers, magere benen en lange voeten, zeer hoog gehemelte, slappe oren, lensdislocatie naar boven, † 20 j. plotseling; 12 normale lichaamsbouw, miosis, verder g.a.; 13 = Obductie 3; 14 g.a.; 15 bilaterale lensdislocatie, myopie, astigmatisme en habitusafwijking (obd. 4); 16 = C3; 17 g.a.; 18 = Ec10; 19 hoog gehemelte, verder g.a.; 20 g.a.; 21 = C43; 22 op 16 j.: lang 167 cm, spanw. 172 cm, middenv. 10,5 cm, gew. 52,2 kg, onderbijtster, doorl.: g.a. T. 145/75, goede ogen; 23 op 16 j.: lang 167 cm, spanw. 172 cm, middenv. 10,5 cm, gew. 52,5 kg, T. 145/75, doorl. g.a., ogen g.a.; 24 = C41; 25 = H30; 26 g.a.; 27 = C46; 28 op 8 j.: lang 131 cm, spanw. 129 cm, middenv. 8 cm, gew. 24,5 kg, niet de habitus, goede ogen, geen hartafw., doorl.: g.b.; 29 op 6 j.: lang 123 cm, spanw. 121 cm, middenv. 8 cm, gew. 23 kg, niet de habitus, goede ogen, hart: g.b., doorl.: g.a.; 30 myopie, geen lensdislocatie, niet de habitus, licht thoracale lordose, hart g.a.; 31 op 16 j.: lang 184 cm, spanw. 187 cm, middenv. 11,7 cm, gew. 74 kg, thoracale kyfose,

goede ogen, syst. soufflé over alle ostia, hart niet vergroot, doorl. g.a., T. 145/80; 32 pycknisch, niet de habitus, goede ogen, op 14 j.: lang 167 cm, spanw. 171 cm, middenv. 10,5 cm, gew. 28 kg, zwakke syst. soufflé over de 2e I.C.R. li., hart iets fors, doorl.: iets bol hart, aorta g.a.; 33 lang, stevig, niet de habitus, op 12 j.: lang 149 cm, spanw. 146 cm, middenv. 9,3 cm, gew. 41 kg, vrij lange vingers, ogen: g.a., geen soufflé, doorl. g.a.; 34 niet de habitus, op 7 j.: lang 131 cm, spanw. 125 cm, middenv. 8 cm, gew. 26,5 kg, goede ogen, hart: g.a., doorl.: g.a.; 35 niet de habitus, op 5 j.: lang 111 cm, spanw. 107,5 cm, middenv. 7 cm, gew. 19,2 kg, lichte zwemvliezen, goede ogen, geen souffles, doorl. g.a.; 36 = EC19; 37 = H26; 38 = H31; 39 = H20; 40 = H14; 41 = H9; 42 = Ec7.

VI. 1 niet de habitus, goede ogen, geen hartafwijkingen.

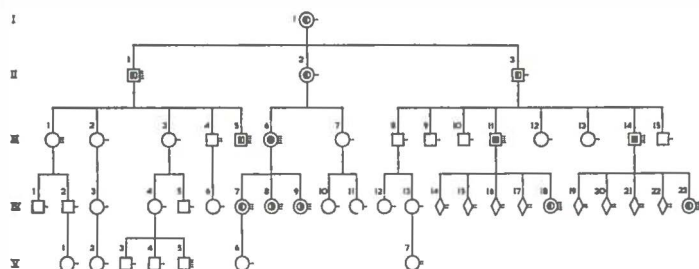
STAMBOOM 5



- I. 1 kort, dik, had slechte ogen, † 86 j.; 2 vroeg †, had slechte ogen; 3 en 4 g.a.
- II. 1 = Ec24; 2 jong en plotseling overleden; 3, 4, 7, 8 en 9 g.a.; 5 lang en tenger, lange vingers, hoog gehemelte, lang 173 cm, spanw. 171,5 cm, middenvinger 11,3 cm, lensdislocatie, † op 48 j. aan hartziekte of kanker; 6 bloedverwante vrouw, goede ogen, kort, dik, † 62 j. aan hartziekte.
- III. 1, 2 en 3 g.a.; 4 (broer van 11) ook g.a.; 5 goede ogen, stevig gebouwd; 6 en 7 jong gestorven, typische habitus; 8 normale habitus, goede ogen, multipale sclerose; 9 = C53; 10 = Ea15; 11 normaal (broer van 4); 12 lensluxatie bilateraal naar boven, kleine troebele lenzen, mager, skoliose van thoracale WK, versterkte lordosis lumbale WK, hoog gehemelte, lange extremiteten, pedes plani, lange smalle voeten, hart: 1e toon onzuiver, geen souffles. Op 17 j.: lang 163 cm, spanwijdte 172 cm, middenvinger 11,2 cm; 13 geen afw.; 14 en 15 jong gestorven, typische habitus; 16 en 17 volledig normaal, evenals hun kinderen; 18, 19, 20 en 21 g.a.
- IV. 1 = H33; 2 = H29; 3 en 4 g.a.; 5 = C32; 6 = C30; 7 = H21; 8 = H18; 9 = C11; 10 = C7; 11 = H8; 12 = B1; 13 = C40; 14 zeer lang en stevig, bilaterale lensdislocatie; 15 g.a.; 16 zou dezelfde slechte ogen hebben en ook lang en tenger zijn.
- V. 1 = H13; 2 = Fb1; 3 goede ogen, normale bouw, geen soufflé of hartvergroting.

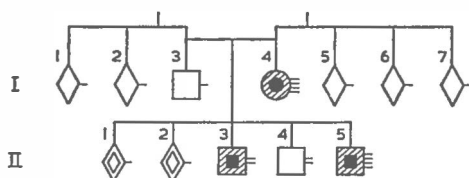
STAMBOOM 6

- I. 1 geboren met slechte ogen, niet lang of tenger, † 49 j.
- II. 1 = Ea19; 2 normale lengte, slechte ogen van jongsaf, op 70-jarige leeftijd cardiale klachten; 3 was blind, lang en niet tenger, † aan arteriosclerose.



- III. 1 niet de habitus, goede visus, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 2 en 3 g.a.; 4 lang 179 cm, tenger, goede ogen, verder g.a.; 5 = Ea16; 6 = C55; 7, 8, 9 en 10 g.a., evenals hun kinderen; 11 = C54; 12 en 13 g.a., evenals hun kinderen; 14 = C51; 15 † op 16 maanden, aan hartafwijking?
- IV. 1-7 g.a.; 7 slechte ogen vanaf de geboorte, lang, tenger, lange vingers; 8 en 9 lang en tenger, grote slappe oren, lange smalle ledematen, spinvingers, geen iridodonesis, goede visus, hart normaal van grootte, geen souffles; 10 g.a.; 11 bril, verder g.a.; 12 g.a.; 13 niet de habitus, geen lensdislocatie, geen cardiale klachten; 14-18 g.a.; 18 = Ea7; 19-23 g.a.; 23 = Ea6.
- V. 1 strabismus, verder g.a.; 2 g.a.; 3 lang, goede visus; 4 g.a.; 5 = H22; 6 lang, niet tenger, ogen ?; 7 g.a.

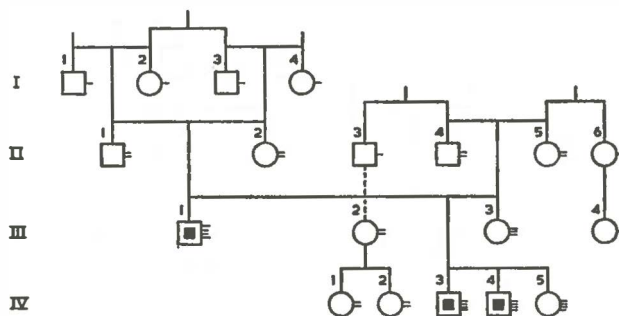
STAMBOOM 7



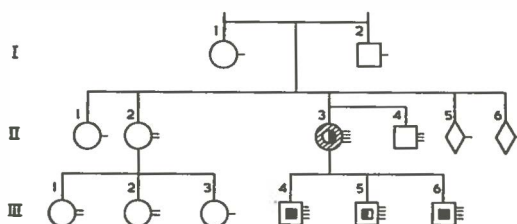
- I. 1, 2, 3, 5, 6 en 7 niet lang of tenger, goede ogen, geen cardiale klachten, geen abnormaliteiten in lichaamsbouw, evenals hun kinderen; 4 = A8.
- II. 1 en 2 vroeg gestorven door onbekende oorzaak op 1½ en 4 maanden; 3 obductie: man 26 j. met lensdislocatie, duidelijke habitus afwijkingen en hartvergroting met myocardfibrose (arachnodactyliehart, zie lit. 70); 4 normale lichaamsbouw, ogen en hart; 5 = A3.

STAMBOOM 8

- I. 1 en 2 goede ogen, lang, niet tenger, verder g.a.; 3 fors, goede ogen, jong gestorven; 4 klein, goede ogen.
- II. 1 lang, fors, lichte hypermetropie, verder g.a., evenals zijn broers, zusters en hun kinderen; 2 lang en tenger, goede ogen, verder geen afwijkingen, geen broers of zusters, subcutaan bindweefsel op 30-jarige leeftijd stug als bij patiënt van 90 j.; 3, 4, 5 en 6 geen afwijkingen.
- III. 1 patiënt Ea14; 2 slechtziende, geen hartafwijking, niet de typische habitus; 3 kort, stevig gebouwd, goede ogen, geen hartafwijking; 4 blind.
- IV. 1 en 2 congenitaal cataract; 3 patiënt Ea8; 4 patiënt C22; 5 = H15.



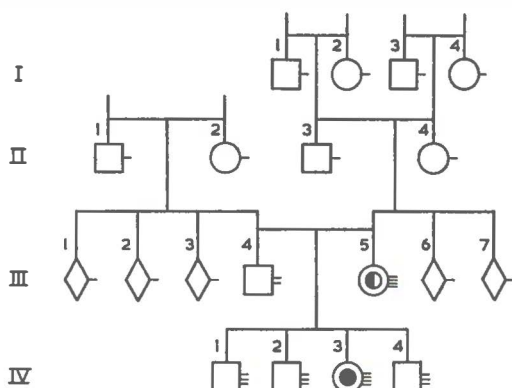
STAMBOOM 9



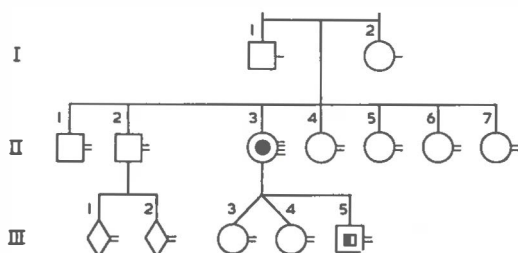
- I. 1 klein, niet mager, bril sinds haar 50e j., is 85 j., verder g.a.; ook haar ouders, broers en zusters en hun kinderen g.a.; 2 lang, tener, goede ogen, 60 j., maagcarcinoom, verder g.a.; ook zijn ouders, broers en zusters en hun kinderen g.a.
- II. 1 zeer klein en mager, bril vanaf 18e j., verder g.a.; 2 klein, niet de habitus, geen lensdislocatie; 3 = D6; 4 niet de habitus, geen iridodonesis, lichte bril, verder g.a.; ook zijn hele familie g.a.; 5 en 6 g.a.
- III. 1 bril sinds haar 10e j., niet lang en tener, geen lensdislocatie; 2 strabismus vanaf haar 3e j., geen lensdislocatie, niet lang of tener, verder g.a.; 3 g.a.; 4 = C38; 5 = Ea9; 6 = C23.

STAMBOOM 10

- I. 1 niet lang, wel tener, geen oog- of hartafwijking; 2 jong gestorven aan t.b.c., ogen en hart g.a.; 3 en 4 g.a.
- II. 1 en 2 g.a.; 3 en 4 g.a., evenals hun broers en zusters en hun kinderen.
- III. 1, 2, 3, 4, 6 en 7 g.a., evenals hun kinderen; 5 patiënt Ea11.
- IV. 1 niet de habitus, myopie, doch geen lensdislocatie; 2 en 4 g.a.; 3 patiënte C6.

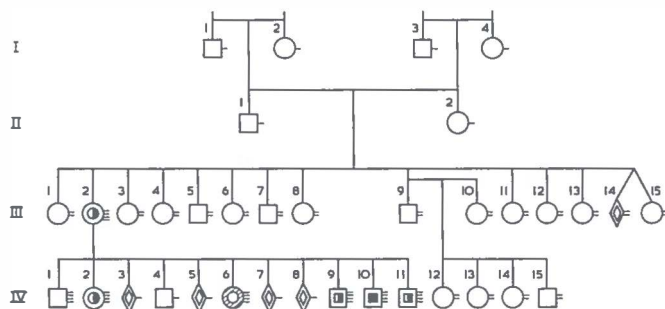


STAMBOOM 11



- I. 1 en 2 volledig normaal, evenals hun broers en zusters en de kinderen van dezen.
 II. 1 normaal; 2 normaal en myopie van 8D; 3 patiënte C45; 4-8 volledig normaal, evenals hun kinderen.
 III. 1, 2, 3 en 4 g.a.; 5 lensdislocatie, lang doch niet tener, grote handen, loopt moeilijk.

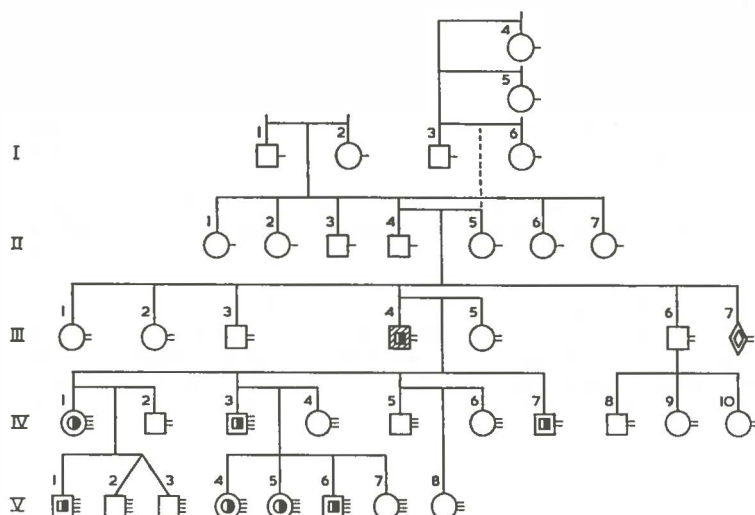
STAMBOOM 12



- I. 1 † 60 j., verder ?; 2 kort, dik, goede ogen, † 88 j. beroerte; 3 † 68 j., verder ?; 4 klein, tener, goede ogen, † 75 j. beroerte.

- II. 1 lang, lange vingers, verder g.a., † 77 j.; zijn broers en zusters en hun kinderen g.a.; 2 g.a., † 76 j.; haar broers en zusters alle kort en dik met goede ogen, evenals hun kinderen; zij is in de 4e graad familie van haar man.
- III. Alle blauwogigen goede visus en g.a., evenals hun kinderen: 1, 3, 5, 6, 8, 11, 13 en 15 g.a.; 4 † stuipen; 14 † ?; bruinogigen oogafwijkingen: 2 = Ec22; 7 myopie, geen lensdislocatie; 9 kleurenblind, niet de habitus, geen lensdislocatie; 10 g.a.; 12 myopie, geen lensdislocatie, niet de habitus.
- IV. 1 = H28; 2 = Ec18; 3, 5, 7 en 8 abortus; 4 lang 178 cm, niet tener, geen lange vingers of tenen, goede ogen, geen cardiale klachten, goedgekeurd militaire dienst; 6 = Eb1; 9 = Ec15; 10 = C12; 11 = Ec5; 12 strab. diverg., verder g.a.; 13 g.a.; 14 syndroom van Kippel-Feil, doof; 15 g.a.

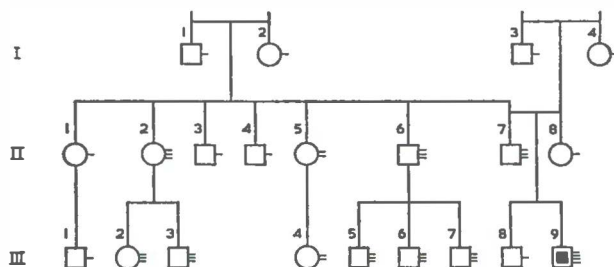
STAMBOOM 13



- I. Reus van de Beemster, zeer lang, stevig, geen bijzondere afwijkingen, † 35 j. aan ?; 2 ?; 3 noch van hem, noch van zijn vrouwen 4, 5 en 6 iets bekend; uit huwelijk met 4 en 5 kinderen met skeletafwijkingen die deden denken aan Bechterew.
- II. 1, 2 en 3 g.a., evenals hun kinderen; 4 niet de habitus, geen lichamelijke afwijkingen, goede ogen, † 82 j.; 5 haar moeder is 1, 4, 5 of 6?, heel klein, slechte ogen, geen lensdislocatie, verder g.a. In haar familie mensen met heel lange, dunne benen; 6 en 7 ?
- III. 1 g.a., † 32 j. t.b.c.; 2 g.a., † 37 j. t.b.c.; 3 lang, verder g.a., 70 j.; 4 † 35 j. dolichosténomie en arachnodactylie, thorac. kyfose, overbeweeglijke gewrichten, varicosis, hernia, goede ogen, pulserende tumor in epigastrio met hierboven een soufflé, ECG: myodeg. cordis; 5 klein, tener, myoop; 6 g.a., † 24 j. aan t.b.c.; 7 g.a., † 1½ j. aan ?
- IV. 1 = Ec21; 2 g.a.; 3 = D5; 4 niet de habitus, dik, stevig, goede ogen met iridodonesis; 5 re. oog slecht sinds 4e j., geen lensdislocatie, 190 cm, niet de habitus, hart niet vergroot, geen souffles; 6 niet de habitus, goede ogen, geen iridodonesis; 7 dolichosténomie, arachnodactylie, pecten carinatus, thoracale kyfose, hernia umbilicalis, goede ogen, dyspnoe, mors subita op 24 j.; 8 178 cm lang, niet tener, verder g.a., goede ogen, geen hartafwijkingen; 9 186 cm lang, goede ogen, geen afwijkingen; 10 lang, niet tener, goede ogen.
- V. 1 = Ec6; 2 en 3 ééneiig, lang, niet de habitus, geen iridodonesis, hart normaal; 4 =

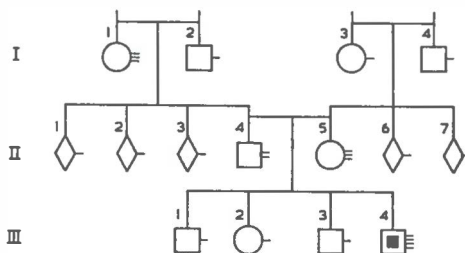
Ecl1; 5 = Ec8; 6 = Ecl; 7 klein, dik, goede ogen, geen iridodonesis, hart normaal; 8 normale lichaamsbouw, geen oogafwijkingen.

STAMBOOM 14



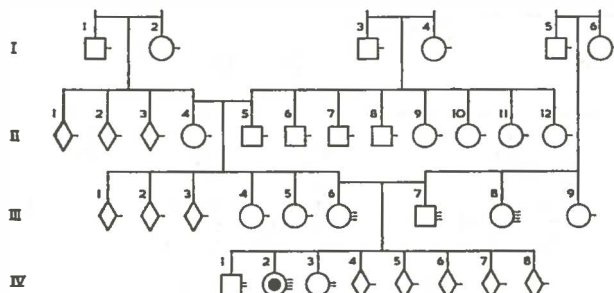
- I. 1 en 2 nooit gehoord dat ze abnormaal lang of tenger waren, of slechte ogen hadden; 3 niet lang of tenger, geen slechte ogen, † 65 j., oesofaguscarcinoom; 4 normale bouw en goede ogen, † 75 j.
- II. 1, 3 en 4 reeds overleden, waren lang en tenger, hadden bril, doch waarschijnlijk geen bijzondere oogafwijkingen; 2 lang en tenger, geen lensdislocatie, geen hartafwijkingen; 5 lang en tenger, alleen hypermetropie; 6 lang, stevig, geen lensdislocatie, geen hartafwijking.
7 lang, niet de habitus, geen lensdislocatie, geen hartafwijkingen; 8 g.a.
- III. 1 2 m lang, verder volledig normale lichaamsbouw, geen oog- of hartafwijkingen; 2 en 3 lang en tenger, goede ogen, geen hartafwijking; 4 lang en tenger, alleen hypermetropie; 5 en 6 niet de habitus, geen oog- of hartafwijking; 7 kort, stevig gebouwd, goede ogen, geen iridodonesis of cardiale klachten; 8 lang en goede ogen; 9 patiënt C39

STAMBOOM 15



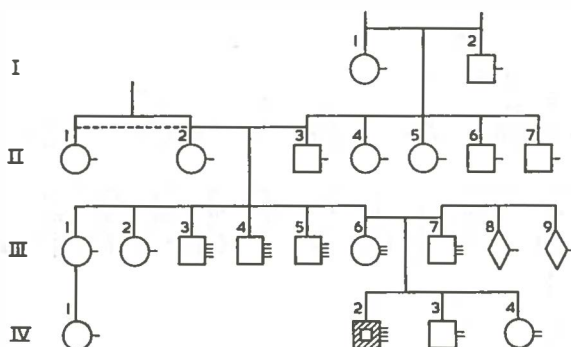
- I. 1 groot en dik, geen iridodonesis, goede visus; 2 en 3 g.a.; 4 stevig gebouwd, niet lang, wel lange handen.
- II. 1, 2, 3 en hun kinderen g.a.; 4 lang sinds 12e levensjaar, tenger, nystachmus, verder g.a.; 5 groot, fors, goede ogen, geen iridodonesis; 6 en 7 en hun kinderen g.a.
- III. 1 lang, goede ogen, verder g.a.; 2 niet de habitus, brildragend; 3 oorafwijking, verder g.a.; 4 = C37.

STAMBOOM 16



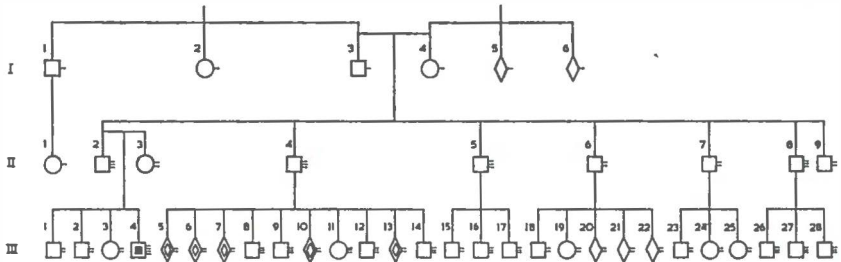
- I. 1, 2, 3, 4, 5 en 6 g.a.
- II. 1, 2, 3 g.a., evenals hun kinderen; 4 slechte ogen vanaf haar 5e levensjaar, niet de habitus; 5 slechte ogen van jongsaf, verder g.a., is 90 j.; 6 slechte ogen; 7 slechte ogen; 8 niet de habitus; 9, 10, 11 en 12 niet de habitus, pas op latere leeftijd slechte ogen; alle kinderen van 6-13 g.a.
- III. 1, 2 en 3 g.a., evenals hun kinderen; 4 slechte ogen van jongsaf; 5 †, had ook slechte ogen, kinderen g.a.; 6 en 7 lang en tenger, geen lensdislocatie of hartafwijking; 8 = H44; 9 g.a., evenals haar kinderen.
- IV. 1 lang, tenger, geen oog- of hartafwijkingen; 2 = C25; 3 myoop, verder g.a.; 4-9 geen afwijkingen.

STAMBOOM 17



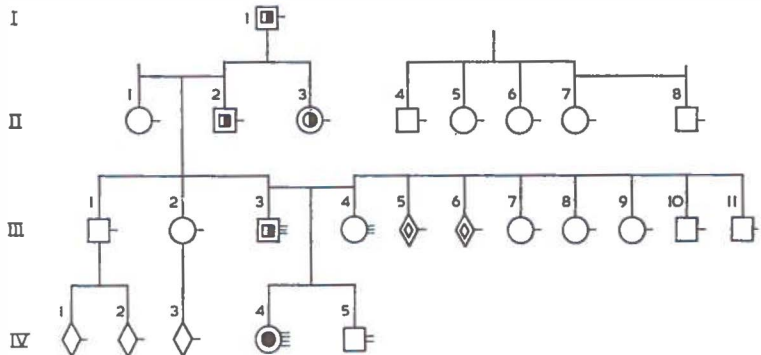
- I. 1 lang, niet tenger, goede ogen en geen hartafw., † 82 j.; 2 † aan hartafw. op 50 j. leeftijd.
- II. 1 eerste vrouw: † hartkwaal, had bril; 2 tweede vrouw: niet lang, matige visus, † 46 j. aan mammacarcinoom; 3 lang, niet mager, goede ogen, † 71 j. aan hartziekte; 4 en 5 hadden lichte bril; 6 en 7 zijn plotseling aan hartziekte †.
- III. 1 en 2 geen enkele afw.; 3 lang 195 cm, spanwijdte 189 cm, gew. 76,5 kg, niet de typische maten, alleen hamertenen en licht sternum excavatum, ogen en hart normaal; 4 lang, niet mager, niet de typische maten, goede ogen en geen hartafw.; 5 lang, niet mager, niet de maten, myopie, geen hartafw.; 6 lang, niet mager, goede ogen, geen klachten; 7 kort, dik, niet de habitus, goede ogen; 8 en 9 geen afw., evenals hun kinderen.
- IV. 1, 3 en 4 geen afw.; 2 is patiënt D4.

STAMBOOM 18



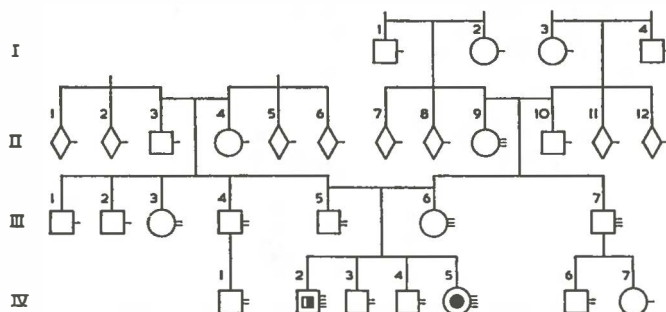
- I. 1 g.a.; 2 kippeborst; 3 klein, verder ?; 4 niet lang of tenger, normale ogen; 5 en 6 en hun kinderen g.a.
- II. 1 verlamd; 2 niet de habitus, geen lensdislocatie, geen cardiale klachten; 3 g.a., evenals haar familie; 4 heel lang en tenger, ronde rug, geen lensdislocatie en geen cardiale klachten; 5 lang en tenger, niet de habitus, geen lensdislocatie; 6 g.a.; 7 g.a.; 8 g.a.; 9 g.a., evenals zijn kinderen.
- III. 1 afwijkingen aan de halswervels, † op 1 j., acute hartdood; 2 en 3 g.a.; 4 = C4; 5, 6, 7, 10 en 13 hadden gargolisme; 8, 9, 11, 12, 14, 16 en 17 wel wat lang en tenger, doch niet de habitus, goede ogen, geen lensdislocatie, geen hartafwijkingen; 15 hydrocefalus; 18 † icterus neonatorum; 19 † op 6 j., had slechte ogen, was debiel en kon niet lopen; 20, 21 en 22 g.a.; 23 afwijking aan halswervels, C4 = hemivertebra, Th. 2-9 congenitaal afwijkend, niet de habitus, goede ogen; 24 en 25 g.a.; 26, 27 en 28 lang en tenger, niet de habitus, geen lensdislocatie, alle drie myopie, geen hartafwijking.

STAMBOOM 19



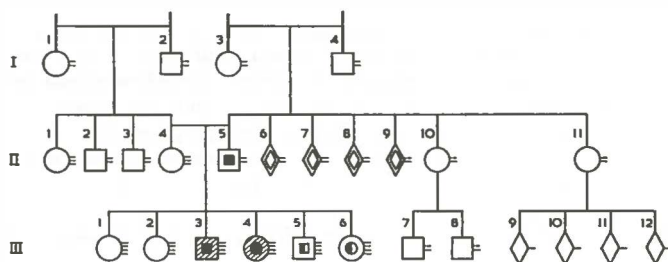
- I. 1 overbeweeglijke gewrichten, verder geen afwijkingen.
- II. 1 brildragend, verder g.a.; 2 overbeweeglijke gewrichten, erg tenger, verder g.b.; 3 kippeborst, kromme rug, overbeweeglijke gewrichten, lange vingers, abnormale longkwabverdeling, hartafwijking, goede ogen; 4 vroeg † aan ?; 5 en 6 † aan hartafwijking; 7 niet groot, dik, leesbril, hartafwijking; 8 vroeg overleden aan ?
- III. 1 lang, tenger, goede ogen; 2 al 30 j. bril, niet lang of tenger; 3 overbeweeglijke gewrichten, kan oren bewegen, mager, niet lang, goede visus, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 4 niet de habitus, goede ogen, geen lensdislocatie, geen hartafwijking; 5 en 6 jong †; 7, 8, 9 10 en 11 g.a., evenals hun kinderen.
- IV. 1 g.a.; 2 erg tenger, verder g.a.; 3 g.a.; 4 = C14; 5 klein, niet tenger, goede ogen, geen hartafwijking.

STAMBOOM 20



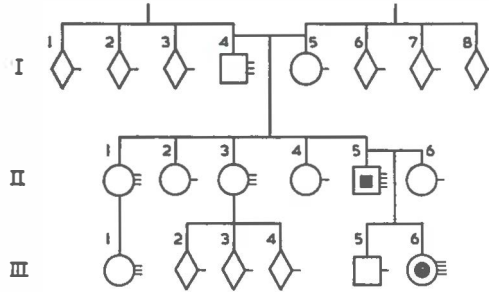
- I. 1 groot, stevig, goede ogen, † 57 j. maagcarcinoom; 2, 3 en 4 g.a.
- II. 1 en 2 g.a.; 3 niet lang of tenger, slechte ogen, † 86 j. apoplexie; 4 lang, niet tenger, al ± 30 j. slechte ogen, verder g.a. (is 85 j.); 5 en 6 lang, verder g.a.; 7, 8 en 9 g.a.; 10 tenger, goede ogen, † 69 j. aan hartaanval; 11 en 12 g.a., evenals hun kinderen.
- III. 1 en 2 g.a., evenals hun kinderen; 3 stevig en kort, geen lensdislocatie, kinderen g.a.; 4 lang en tenger, geen lensdislocatie; 5 niet de habitus, geen lensdislocatie, verder g.a.; 6 cong. heupluxatie, niet de habitus, geen lensdislocatie, geen cardiale klachten; 7 lang, niet tenger, geen lensdislocatie, soufle aan het hart.
- IV. 1 lang en tenger, geen lensdislocatie; 2 = Ec17; 3 en 4 niet de habitus, lichte bril, geen lensdislocatie, verder g.a.; 5 = C17; 6 lang, stevig, geen lensdislocatie, soufle over het hart; 7 cong. heupluxatie, verder g.a.

STAMBOOM 21



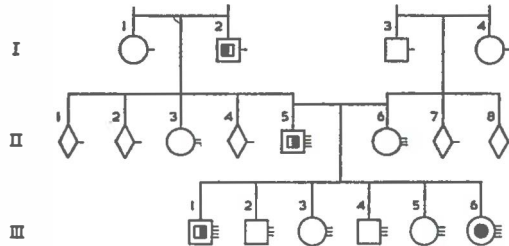
- I. 1, 2, 3 en 4 g.a.
- II. 1 geen iridodonesis of cardiale afw., niet de habitus; 2 en 3 volledig normaal, evenals hun kinderen; 4 geen iridodonesis of cardiale afw., niet de habitus; 5 smal, lang, overbeweeglijke gewrichten, lange vingers en tenen, lensdislocatie, geen cardiovasculaire klachten. Plotseling † 37 j., aneurysma dissecans ?; 6, 7, 8 en 9 jong gestorven; 10 en 11 g.a.
- III. 1 = H16; 2 = H12; 3 = A2; 4 = A1; 5 = Ea4; 6 = Ea1; 7 en 8 idioot, geen lensdislocatie of hartafwijking en niet de habitus; 9 en 10 tenger, goede ogen; 11 en 12 g.a.

STAMBOOM 22



- I. 1, 2 en 3 normale habitus en ogen, oud geworden; 4 lang, tener, goede ogen, niet de habitus, hart: g.a., 77 j.; 5 g.a.; 6, 7 en 8 normaal, evenals hun kinderen.
- II. 1 lang, tener, ogen: g.a., niet het type; 2 en 4 g.a.; 3 lang, tener, bril, doch geen iridodonesis; 5 patiënt C50; 6 kort, dik, goede ogen, † aan carcinoom.
- III. 1 normale habitus, ogen en hart; 2, 3 en 4 g.a.; 5 g.a.; 6 patiënt C16.

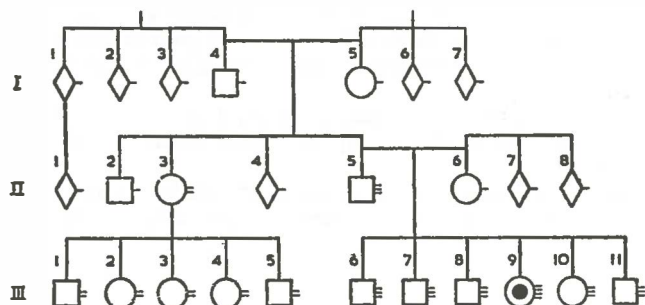
STAMBOOM 23



- I. 1 niet lang of tener, goede ogen, † 78 j.; in haar familie geen afwijkingen; 2 slechte ogen van jongsaf, doof, hart ?, in zijn familie g.a.; 3 en 4 g.a.
- II. 1, 2, 4, 7 en 8 g.a., evenals hun kinderen; 3 overbeweeglijke gewrichten, kyfose, pedes plani, goede ogen, geen hartafwijking; 5 lang, niet tener, lange vingers, overbeweegl. gewrichten, scapulae alatae, kyfose, normaal gehemelte en sternum, ogen: g.a., hart ?, op 29 j. X-thorax g.a. (nu 46 j.), bronchiectasieën, aangeboren doofheid rechts; 6 kort en dik, wat versterkte lendenlordose, pedes planovalgi, verder g.a., ogen: g.a., geen hartafwijking.
- III. 1 = Ec16; 2, 3, 4 en 5 niet de habitus, geen oog- of hartafwijkingen; 6 = C21.

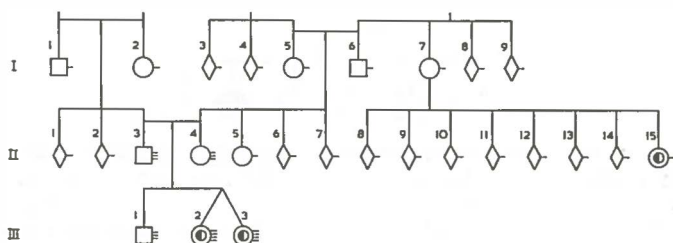
STAMBOOM 24

- I. 1 achterlijk, verder g.a.; 2 en 3 g.a., evenals hun kinderen; 4 lang, tener, lange vingers, lichte bril, geen hartafwijking, † 62 j. bij een ongeval; 5 kort, dik, goede ogen, reuma, cardiale klachten; 6 en 7 g.a., evenals hun kinderen.
- II. 1 slechte ogen, congenitale afwijkingen op neurologisch terrein; 2 lang en tener, verder g.a.; 3 en 4 g.a.; 5 lang 190 cm, wat lange vingers, gewicht 73 kg, tener, licht hypermetrop, geen cardiale klachten; 6, 7 en 8 g.a.



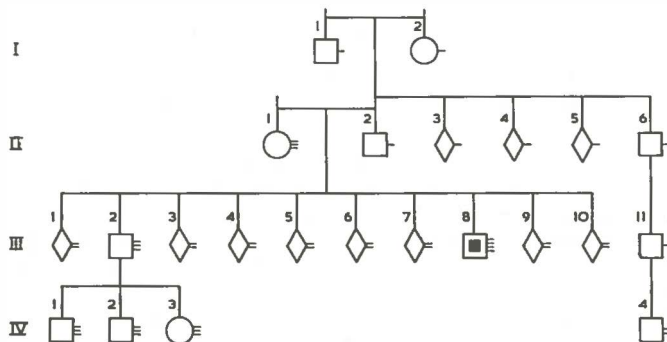
- III. 1 vreemde, vroegrijpe jongen, M. Osgood-Schlatter; 2 slank, lang, wat lange vingers en tenen, myopie; 3, 4 en 5 g.a.; 6, 7, 8, 10 en 11 geen lensdislocatie, geen cardiale klachten, niet de habitus; 9 = C8.

STAMBOOM 25



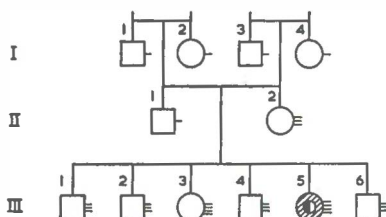
- I. 1 geen slechte ogen, † 50 j. aan carcinoom; 2 vroeg † ?; 3, 4, 5 en 6 g.a.; 7 slechte ogen, verder ?; 8 en 9 g.a.
 II. 1 en 2 g.a., evenals hun kinderen; 3 en 4 niet de habitus, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 5, 6 en 7 g.a., evenals hun kinderen; 8-15 g.a.; 15 zou lensluxatie hebben.
 III. 1 niet de habitus, goede ogen, geen iridodonesis of cardiale klachten; 2 = Fa2; 3 = Fa3.

STAMBOOM 26



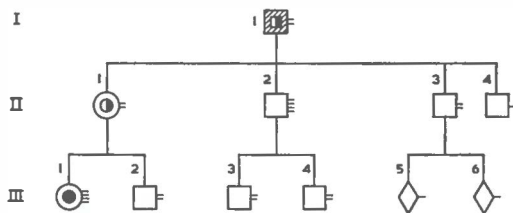
- I. 1 en 3 g.a., evenals hun broers, zusters en de kinderen van dezen.
- II. 1 dik, kort, geen lensdislocatie, hart niet vergroot, geen souffles, haar familie normaal; 2 lang, tenger, lange vingers, goede ogen, verder g.a.; 3, 4, 5 en 6 g.a., hun kinderen ook g.a.
- III. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 en 11 wel lang en tenger, doch niet de habitus, goede ogen, geen hartafwijking; 2 lang, niet tenger, geen lensdislocatie, myopie, geen hartafwijking; 8 = C13.
- IV. 1, 2 en 3 niet de habitus, goede ogen, geen hartafwijking; 4 astigmatisme, geen lensdislocatie, microcefalie, epilepsie, oligofreen, pecten excavatus, niet de habitus.

STAMBOOM 27



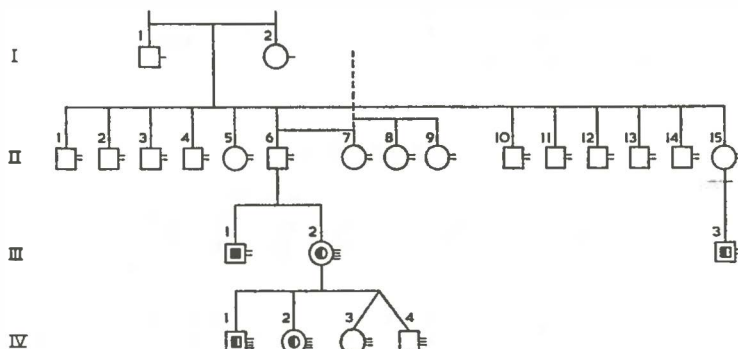
- I. 1 en 2 g.a.; 3 niet lang, tenger, geen lange vingers, geen cardiale klachten; droeg bril, † 62 j.; 4 niet de habitus, had één klein oog, † 62 j. aan hartverlamming.
- II. 1 g.a., evenals zijn broers en zusters en hun kinderen; 2 niet de habitus, goede visus, geen iridodonesis, geen cardiale klachten, ook haar broers en zusters en hun kinderen g.a.
- III. 1, 2, 4 en 6 niet de habitus, goede ogen, geen iridodonesis, geen cardiale klachten; 3 = H10; 5 = B2.

STAMBOOM 28



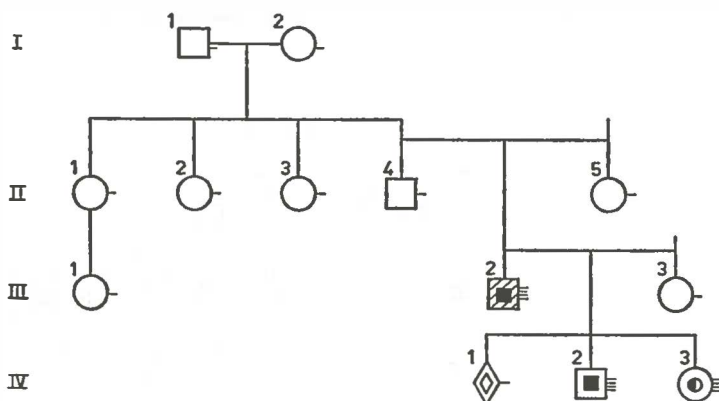
- I. 1 lang 189 cm, tenger, lange asthene thorax, overbeweeglijke gewrichten, goede ogen, X-thorax: sterk geprononceerde aortaknop met verbrede aorta ascendens. Dit bleef gedurende 6 j. gelijk. Plotseling pijn in thorax en †.
- II. 1 zeer lang en tenger, typisch de habitus, ogen ?, hart ?, † 37 j., uraemie en Koch; 2 lang, niet tenger, goede ogen, geen iridodonesis of cardiale klachten, niet de habitus; 3 en 4 geen afwijkingen.
- III. 1 = C26; 2 g.a.; 3 en 4 lang en stevig, goede ogen; 5 en 6 g.a.

STAMBOOM 29



- I. 1 en 2 g.a.
- II. 1-16 niet de habitus; 1 slechte ogen, geen kinderen; 2, 3 en 4 g.a., evenals hun kinderen; 5 ogen ?; 6 g.a.; 7 goede ogen, familiäre hypercholesterinaemie, haar grootouders waren neef en nicht; 8 slechte ogen en familiäre hypercholesterinaemie, kinderen g.a.; 9 slechte ogen, kinderen g.a.; 10 g.a., van kinderen niets bekend; 11 g.a., kinderen met slechte ogen; 12 g.a., evenals kinderen; 13 g.a., oudste zoon met slechte ogen; 14 g.a., van kinderen niets bekend; 15 ?
- III. 1 lang 198 cm, zeer tenger, typisch de habitus, lange dunne vingers, overbeweeglijke gewrichten, lensdislocatie, plotseling † aan hartziekte?; 2 = Ea10; 3 iriscoloom, verder ?
- IV. 1 = Ea5; 2 = Ea3; 3 op 3 j.: lengte 99 cm, gewicht 15,5 kg, normale lichaamsbouw, strabismus. Hart niet vergroot en geen souffles, geen iridodonesis, cholesterol 225 mg per 100 ml; 4 op 3 j.: lengte 97 cm, gewicht 14,5 kg, normale lichaamsbouw en ogen; hart niet vergroot en geen souffles, cholesterol 444 mg per 100 ml.

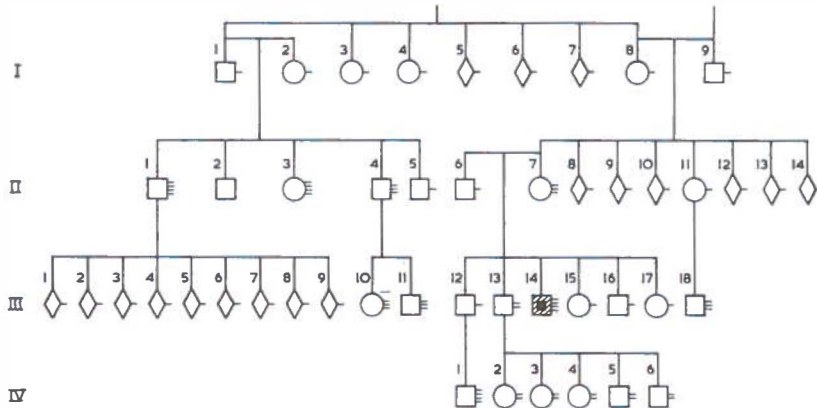
STAMBOOM 30



- I. 1 niet lang of tenger, slechte ogen en verder g.a., overleden op 93 j.; 2 niet lang of tenger, goede ogen en verder g.a., overleden op 73 j.

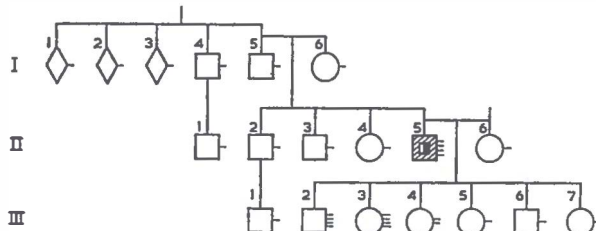
- II. 1, 2 en 3 niet lang of tenger, wel lichte bril, doch niet van jongsaf, verder g.a.; 4 niet lang of tenger, leesbril, verder g.a.; 5 ?
- III. 1 zwakke bril, verder g.a.; 2 = A6; 3 niet de habitus en goede ogen.
- IV. 1 † na 1 week, hydrocefalus; 2 = Ea2; 3 = C1.

STAMBOOM 31



- I. 1 lang, niet tenger, goede ogen; 2 niet lang of tenger, goede ogen, 6 vingers en tenen; 3 van jongsaf slecht zien, lang, niet tenger, hartafwijking, † aan apoplexie; 4 van jongsaf slecht zien, niet lang of tenger, oud geworden; 5, 6 en 7 g.a., evenals hun kinderen; 8 g.a.; 9 g.a., evenals zijn familie.
- II. 1 = H39; 2 lang, mager, goede ogen, geen hartafwijking, normale kinderen; 3 = H41; 4 lang, mager, goede ogen, niet de habitus; 5 g.a., evenals zijn kinderen; 6 g.a.; 7 niet de habitus, geen iridodonesis; 8-15 g.a., evenals hun kinderen.
- III. 1-9 g.a., alleen sommigen 6 vingers en tenen; 8 slechte ogen, geen lensdislocatie; 10 en 11 niet de habitus en geen iridodonesis, geen lensdislocatie; 12 g.a.; 13 g.a., multiple sclerose; 14 = A7; 15 g.a., evenals zijn kinderen; 16 gestorven aan stuipen; 17 gestorven als praematuur; 18 strabismus convergens, verder g.a.
- IV. 1 = H4; 2, 3, 4, 5 en 6 g.a.

STAMBOOM 32



- I. 1, 2 en 3 g.a., evenals hun kinderen; 4 lang en mager, goede ogen, geen hartafwijkingen, † 75 j.; 5 erg lang, stevig gebouwd, geen oog- of hartafwijkingen, † 84 j.; 6 g.a., bij haar noch in haar familie.

- II. 1 lang en mager, goede ogen, geen hartafwijkingen; 2, 3 en 4 g.a., evenals hun kinderen; 5 = D8; 6 niet de habitus, geen cardiale klachten, ziet slecht.
- III. 1 lang en mager, goede ogen, geen hartafwijkingen; 2 = H32; 3 = H25; 4 strabismus, verder g.a.; 5 en 6 en 7 lang en tenger, verder g.a.
-

Voor wat de *stambomen* betreft, dient te worden opgemerkt, dat wij de patiënten die wij zelf niet konden onderzoeken, zoals overledenen, slechts als positief hebben geduid indien over hen zeer duidelijke medische gegevens aanwezig waren.

Wij vonden bij onze 32 *stambomen*:

17 reguliere, namelijk: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 21, 22, 23, 28 en 30;

2 irreguliere, namelijk: 5 en 6;

3 *stambomen* met vrije ascenderende tak, namelijk: 20, 25 en 29;

10 met solitaire gevallen, namelijk: 14, 15, 16, 17, 18, 20, 24, 26, 27, 31 en 32.

Het grote aantal *stambomen* met solitaire gevallen wordt verklaard, doordat wij onder deze omstandigheden juist extra huiverig waren voor de diagnose en fanatiek hebben gezocht naar andere patiënten in deze families.

Opvallend is – hetgeen ook elders in de literatuur wordt aangegeven – dat, hoewel men in één familie in de opeenvolgende generaties vaak dezelfde symptoomgroepen aantreft, dit bepaald niet steeds het geval hoeft te zijn, en een vader mét cardiovasculaire en zonder oogafwijkingen best een kind kan krijgen mét oog-, doch zonder cardiovasculaire afwijkingen.

Ook kan de volledigheid van het ziektebeeld in de descenderende lijn zowel toe- als afnemen.

Dus kunnen type en volledigheid der afwijkingen in de opeenvolgende generaties in beide richtingen wisselen.

Bij het bezien van de *stambomen* wordt men, onder andere vanwege het voorkomen van de vrije ascenderende tak (zie st. 20, 25 en 29), doordrongen van de noodzaak van een volledig onderzoek van de familie. Het doornemen van de gegevens uit de grote *stambomen* geeft er eigenlijk pas een indruk van hoe ernstig een familie, bij een hoge penetrantie en expressie van het betreffende gen, getroffen kan worden.

Wij willen dit hoofdstuk beëindigen met enige van onze ervaringen mede te delen over de moeilijkheden die een soortgelijk onderzoek van een erfelijke ziekte met zich brengt:

a. Herhaaldelijk werden bij kinderen van patiënten zeer evidente, tot nu toe onbekende, oog en cardiovasculaire- of habitusafwijkingen ontdekt, welke op het bestaan van het syndroom van Marfan bij deze kinderen wezen en waarvoor gedeeltelijk een therapie mogelijk was.

- b. De familie-anamnese is vaak onbetrouwbaar.
- c. Het is uiterst tijdrovend, vaak zelfs haast ondoenlijk, om het juiste adres en de juiste naam van de huisarts van de verschillende familieleden van een patiënt te weten te komen.
- d. Het verkrijgen van medische inlichtingen over een patiënt is eveneens niet altijd gemakkelijk.
- e. Behoudens uitzonderingen was er geen enkele redelijke medische administratie over de familiegegevens.
- f. Bij de opzet van een dergelijk onderzoek kampt men direct met de grote moeilijkheid voldoende patiënten te vinden, zulks wegens het ontbreken van een centraal medisch archief.

Dit alles onderstreept nog eens het belang van de woorden die mijn hooggeleerde promotor in 1960 bij zijn inaugurale rede (364J) sprak over de noodzaak van het vormen van één of meer centra in den lande voor het onderzoek van, en het geven van adviezen over erfelijke ziekten. Op deze centra zou men een beroep kunnen doen bij de aanvang van een dergelijk onderzoek, en zij zouden alle leemten die er nog bestaan in de huidige medische verzorging van deze patiënten kunnen opvullen.

Hoofdstuk XXI

EIGEN BIOCHEMISCH ONDERZOEK

Wij zullen bij de bespreking hiervan als volgorde aanhouden:

1. De herkomst van het materiaal
2. De gegeven instructies
3. Het verzenden en bewaren van het materiaal
4. De bepalingsmethodieken
5. De controles op de bepalingen
6. De uitslagen
7. De statistische bewerking van de uitslagen
8. De conclusies uit de uitslagen
9. Enige speciale proeven en bepalingen
10. Enige speciale statistische vergelijkingen

1. DE HERKOMST VAN HET MATERIAAL

Gezien de opzet van het onderzoek werd getracht van zoveel mogelijk patiënten met het syndroom van Marfan, van hun familieleden, en ook van de andere groepen (F en K), van alle leeftijden en beide sexen, bloed en urine te krijgen, en deze te gaan vergelijken met het materiaal van een geschikte controlegroep.

Uiteraard kon het bloed van de patiënten slechts in een minderheid van de gevallen afgenomen worden in het Academisch Ziekenhuis te Groningen, waar de bepalingen verricht werden, en voor de 24-uurs urine was dat slechts één maal het geval

Als controles namen wij patiënten die waren opgenomen in de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen; uiteraard werd bij dezen zeer zorgvuldig nagegaan of zij geen afwijkingen hadden waarvan bekend is dat zij gepaard gaan met een verandering van het serumgehalte aan mucoproteïden of van de 24-uurs uitscheiding van hydroxyproline met de urine.

Uitgaande van het principe van een zo zuiver mogelijke vergelijking, en mede omdat ons uit de wereldliteratuur bekend was, dat kinderen meestal een hogere uitscheiding van hydroxyproline met de urine per 24 uur hebben dan volwassenen, zochten wij buiten de Interne Kliniek een controlegroep van jonge leeftijd.

In het Bartholomeus Blindeninstituut te Zeist vonden wij uiteindelijk, bij een persoonlijk onderzoek, twaalf meisjes en veertien jongens van 6–17 jaar geschikt als controlepersonen.

Tevens waren enige stafleden van de Interne Kliniek zo welwillend bloed en urine van hun jonge kinderen ter beschikking te stellen.

Helaas lag het tijdstip waarop met de bepalingen begonnen kon worden vaak enige maanden tot twee jaar na het onderzoek der patiënten, zodat wij de 24-uurs urine-uitscheiding niet per m² lichaamsoppervlak konden bepalen, hetgeen uiteraard te betreuren valt, vooral voor wat betreft de bepalingen der kinderen.

2. DE GEGEVEN INSTRUCTIES

Reeds ten tijde van het onderzoek kregen de patiënten de eerste aanwijzingen. Toen de bepalingen voldoende uitgetest waren en dus met het biochemisch onderzoek begonnen kon worden, hebben wij alle patiënten en controles, en ook hun huisartsen, een nauwkeurige schriftelijke instructie gestuurd.

Tevens werd de patiënten gevraagd om deze instructie te bestuderen en zich hierna met de huisarts te verstaan om een afspraak te maken voor een bloedafname, en hem tevens, een verduidelijking van de instructie te vragen, als zulks nodig bleek.

Voor wat het bloed betreft, werd de patiënten alleen gevraagd zich nuchter het bloed te laten afnemen en wel 20 ml voor het bepalen van de mucoproteïden, en 10 ml voor het bepalen van het hydroxyproline.

Voor wat betreft de urine werd hun uitgelegd dat en hoe ze deze gedurende 24 uur moesten verzamelen op de derde dieetdag. Als dieetvoorschrift werd verzocht gedurende drie dagen zo min mogelijk gelatinehoudende voedingsmiddelen te gebruiken, als pudding, ijs, jam, vlees en soepen met een bindmiddel. Vaak werd verzocht de hele 24-uurs urine op te sturen, en slechts aan intelligente patiënten werd gevraagd 100 ml van de goed gemengde 24-uurs urine te verzenden met opgave van het totale volumen.

3. HET VERZENDEN EN BEWAREN VAN HET MATERIAAL

Voor het verzenden werden twee plastic literse flessen naar de patiënt gestuurd, en bloedbuizen naar de huisarts.

De patiënten werd verzocht om, bij voorkeur op vrijdag, te beginnen met het dieet, op zondag de 24-uurs urine te verzamelen en deze, als zij zich op maandagochtend nuchter bloed lieten afnemen, bij de huisarts in te leveren.

Aldus had de huisarts een eerste controle op het al of niet beantwoorden van het urinevolume aan de normale verwachtingen en kon hij, als bleek dat de patiënt de aanwijzingen toch niet goed had begrepen, deze opnieuw 24-uurs urine laten verzamelen.

Aan de huisartsen werd verzocht het bloed en de urine zo snel mogelijk te verzenden en, als zulks incidenteel niet kon, koel te bewaren.

Bij de aankomst van het materiaal op het laboratorium werden de bepalingen ten spoedigste verricht, en, als dit soms eens onmogelijk was, werden het serum en de urine ingevroren zonder conserveringsmiddel.

Als het waarschijnlijk was, dat de ontvangen urine niet de volledige 24-uurs portie was, werd een bepaling wél verricht, doch kreeg de patiënt opnieuw scherpe instructies en het verzoek om nieuw materiaal te sturen. Wij hanteerden ter beoordeling van de volledigheid van de ingezonden 24-uurs portie de gegevens van Brock (790), waarbij we van de personen van 0–10 jaar een minimum volume eisten van 350 ml, van die van 10–18 jaar een van 650 ml en van de ouderen een van 700 ml.

4. DE BEPALINGSMETHODIEKEN

A. Mucoproteïdebepaling in het serum

De bepalingen van het mucoproteïdegehalte van het serum verrichtten wij geheel volgens de door Winzler in 1948 aangegeven methode (550).

Het principe van de bepaling is om de mucoproteïden (MP) te scheiden van de andere plasma-eiwitten door deze laatste neer te slaan met perchloorzuur, tijdens welke procedure de mucoproteïden in oplossing blijven. Deze zijn dan neer te slaan met fosforwolfranzuur, waarmee zij een onoplosbaar complex vormen.

Het totaal aan mucoproteïden wordt dan bepaald naar het eiwitgehalte hiervan met de biureetmethode. Het koolhydraatgehalte der mucoproteïden wordt bepaald door middel van de orcinolreactie, en het tyrosinegehalte met behulp van het fenolreagens van Folin Ciocalteu.

Uitvoering van de bepaling:

Aan 2 ml serum of plasma wordt 8 ml 0,75 M perchloorzuur toegevoegd, en het mengsel wordt goed geschud. Na precies tien minuten worden de neergeslagen eiwitten afgefiltreerd door Whatman nr 50 filtreerpapier. Aan 5 ml van het filtraat wordt 1 ml 5% fosforwolfranzuur in 2 N HCl toegevoegd. Na 15 minuten worden de geprecipiteerde mucoproteïden afgecentrifugeerd en één maal gewassen met fosforwolfranzuur.

Het tyrosinegehalte van het precipitaat wordt bepaald door dit op te lossen

in 6,5 ml, eenvijfde verzadigd, natriumcarbonaat en er 1 ml fenolreagens bij te voegen. Na een uur is de kleur af te lezen met een roodfilter op een colorimeter van Klett-Summerson, bij een golflengte van 650 m μ . Een standaard die 0,05 mg tyrosine bevat wordt ook zo behandeld. Het *koolhydraat*gehalte wordt bepaald door het precipitaat, na het gewassen te hebben met 95% aethyl-alcohol, op te lossen in 0,5 ml verzadigd natriumcarbonaat en dan 1 ml 2% orcinol in 14,3 N H₂SO₄ toe te voegen en daarna 7,5 ml 14,3 N H₂SO₄. Het geheel wordt goed gemengd in een grote testbuis, vervolgens 15 minuten in een waterbad van 80°C geplaatst en dan afgekoeld in een ijsbad. Een blanco en een standaard die 0,05 mg galactose en 0,05 mg mannose bevat, worden op dezelfde wijze behandeld. Het *koolhydraat*gehalte wordt dan bepaald met de Klett-Summerson colorimeter met gebruik van een groenfilter, bij een golflengte van 400 m μ .

Het *eiwit*gehalte van het precipitaat wordt bepaald door dit op te lossen in 5 ml, eenvijfde verzadigd, natriumcarbonaat, er vervolgens 1 ml biureetreagens aan toe te voegen en de dan ontstane kleur te vergelijken met die van 5 mg serumalbumine, dat ook zo behandeld is met behulp van de Klett-Summerson colorimeter met een groenfilter, bij een golflengte van 540 m μ .

Als wij ons realiseren dat, volgens de analyse van Winzler in 1960, de mucoproteïden ongeveer 70 procent eiwitten bevatten, dan volgt hieruit dat men het serum mucoproteïdenghalte eigenlijk niet kan vereenzelvigen met het gevonden eiwitgehalte, zoals hij en vele anderen dit doen, daar het laatste slechts 70 procent der mucoproteïden vormt.

Winzler vond met zijn methode bij 337 normale personen een tyrosinegehalte van de mucoproteïden van 1–4 mg per 100 ml plasma, met een gemiddelde van 2,7 mgpct en een variatie van 0,05 mgpct. Voor het KH-gehalte vond hij een gemiddelde van 14,4 mgpct \pm 3,2 mgpct, en voor het eiwitgehalte een van 86,7 \pm 9,5 mgpct.

Bij de turbimetrische variatie op zijn methode bleek bij 30 normale jonge vrouwen het eiwitgehalte 77,1 \pm 14 mgpct, met een spreiding van 60–100 mgpct te zijn, en bij 40 normale jonge mannen 81,2 \pm 18 mgpct met een spreiding van 55–105 mgpct.

Greenspan (208) gebruikte de methode Winzler met een kleine modificatie, en vond bij normale volwassenen als eiwitgehalte bij 80 vrouwen 52,9 mgpct met een spreiding van 48–75 mgpct, en een standaarddeviatie van 7,6, en bij 105 mannen 59,2 mgpct met een spreiding van 40–70 mgpct en een standaarddeviatie van 7,3.

Mandel vond volgens de methode van Greenspan bij normalen als eiwitgehalte bij 50 vrouwen 46,5 \pm 18,5 mgpct, en bij 61 mannen 64,2 \pm 15,5 mgpct; bovendien bevond hij dat het al of niet nuchter zijn geen invloed had.

Bacchus (21, 1958) vond met de methode Winzler 96 mgpct als gemiddeld normaal eiwitgehalte bij 22 personen, en Linko vond in 1955 57,6 mgpct.

Bij 22 mannen van 40–70 jaar vond *Ogston* (382) een gemiddeld eiwitgehalte van 107 ± 12 mgpct met een spreiding van 81–130 mgpct.

Als onderlinge verhouding tussen de eiwit- en tyrosinefractie der mucoproteïden geeft Winzler 27,5:1 op. Deze ratio schijnt vrij constant, doch die van de eiwitten ten opzichte van de KH-fractie niet (490a).

Volgens Greenspan (208) zijn de bepalingen der serummucoproteïden reproduceerbaar met variaties van 2 tot 3 procent. De mucoproteïden zouden vrij labiel zijn in vitro; dus zou het voor een zuivere bepaling nodig zijn het serum binnen één tot twee uur na de stolling af te scheiden.

Toegenomen concentraties der serummucoproteïden zouden gezien worden als het serum op onjuiste manier afgekoeld was, of als het bloed te lang had gestaan bij kamertemperatuur vóór het afcentrifugeren.

Ook een gedeeltelijke copraecipitatie van de mucoproteïden met de andere eiwitten door het perchloorzuur zou storend kunnen werken, en verder zou de verdunningsgraad van het plasma bij de bepaling een rol kunnen spelen.

Bonte (52) geeft in zijn proefschrift aan, dat bij zijn onderzoek, met een kleine variatie van de methode van Winzler, bleek dat er bij bepalingen van de mucoproteïden op verschillende dagen een maximale variabiliteit bestaat van 10 procent, en dat de variaties op verschillende tijden van één dag maximaal 15,1 procent bedroegen.

Bij bewaren van het serum in de ijskast liep het MP-gehalte volgens Bonte geleidelijk terug, vooral na twee dagen. Hij vond een goede reproduceerbaarheid van de bepaling.

Het gebruik van voedsel, de sexe en de leeftijd zijn volgens hem niet van invloed. Van MP die aan het serum extra toegevoegd worden, is bij de bepaling slechts een gedeelte terug te vinden, waarschijnlijk omdat een deel der mucoproteïden mee praecipiteert met de overige serumeiwitten, waardoor volgens Winzler de werkelijke waarden van de serummucoproteïden 30 procent hoger liggen dan de bepaalde waarden.

Ook Greenspan en Bonte komen tot dezelfde conclusie, en het bleek hun ook niet mogelijk deze copraecipitatie te verhinderen.

B en C. *Hydroxyprolinebepaling in serum en urine*

Deze werd door ons verricht volgens de modificatie die G. J. Hooghwinkel in zijn proefschrift (245B) beschreef.

De bepaling berust op een oxydatie van het hydroxyproline tot produkten die een intensieve rode kleur geven met paradimethylaminobenzaldehyde.

Uitvoering van de bepaling: 50 ml urine worden ingedampt en dan in een

centrifugebuis met aqua dest. nagespoeld tot de centrifugebuis 10 ml bevat. 1 ml hiervan wordt in een ampul gepipetteerd. 5 ml bloed laat men stollen en van het afgedraaide serum wordt 1 ml in een ampul gepipetteerd.

Hydrolyse: Deze 1 ml urine of serum wordt met 2 ml 12 N HCL in een dichtgesmolten pyrex-ampul 2 uur in een elektrische stoof tot 140°C gehydrolyseerd (Hooghwinkel hydrolyseerde 4 uur met 6 N HCL). Na hydrolyse wordt, na afkoeling, de ampul geopend en met aqua dest. kwantitatief uitgespoeld in een bekersglas van 10 ml. Hierna wordt het hydrolysaat met 2 ml 6 N NaOH geneutraliseerd en zo nodig gefiltreerd.

Bepaling: Wij nemen nu 12 pyrex-reageerbuisjes.

In de buisjes I en II doen we 1 ml aqua dest.

In de buisjes III en IV 1 ml standaardoplossing, die 5 y hydroxyproline/ml bevat.

In de buisjes V en VI 1 ml standaardoplossing, die 10 y hydroxyproline/ml bevat.

In de buisjes VII en VIII 1 ml standaardoplossing, die 15 y hydroxyproline/ml bevat.

In de buisjes IX en X en XI en XII 1 ml van de te onderzoeken vloeistof, die 5–15 y hydroxyproline/ml mag bevatten.

In iedere buis wordt dan 1 ml 0,01 M CuSO₄, 1 ml 2,5 N NaOH en 1 ml 6% H₂O₂ gedaan. De buisjes worden hierna gedurende vijf minuten herhaaldelijk geschud. Daarna wordt er 0,1 ml FeSO₄ oplossing (0,05 M FeSO₄ in water, waaraan 0,5 ml geconcentreerd H₂SO₄/100 ml is toegevoegd) in gedaan en wordt nogmaals krachtig geschud tot de oplossingen bij het schudden niet meer opbruisen, waarvoor zeker vijf minuten nodig zijn. Op deze wijze worden de overgebleven resten H₂O₂, die de bepaling zouden storen, vernietigd. Hierna worden eerst 4 ml 3,0 N H₂SO₄ en vervolgens (met roerstaaf) 2 ml P-dimethylaminobenzaldehyde oplossing in N-propanol, onder goed mengen, toegevoegd.

Dan worden de buisjes 15 minuten lang verhit in een waterbad van 70°C. Na afkoelen in kraanwater tot kamertemperatuur kan de extinctie worden afgelezen in een colorimeter bij een golflengte van 553 mμ met buizen I en II als blanco.

Om een verandering van de uitkomst, ontstaan door de kleur van het oorspronkelijke serum na hydrolyse, te verminderen, wordt de hydrolyse in vacuum toegepast, waarbij het hydrolysaat een minder vuilbruine kleur krijgt. Om de beïnvloeding van de uitslag door de kleur der reagentia te verhinderen werd met de buisjes I en II de volledige reactie uitgevoerd, en ondergingen de buisjes XI en XII de volledige bewerking, doch werd hieraan geen P-dimethylaminobenzaldehyde toegevoegd, doch alleen propanol. De extincties van deze vier buisjes werden van die van de buisjes IX en X afgetrokken.

Volgens Neuman en Logan wordt de bepaling alleen gestoord door tyrosine, hetgeen hoogstens 1,5 procent van de kleuring kan geven die aan het hydroxyproline eigen is; met name wordt de bepaling niet gestoord door proline.

Sjoerdsma (469), en ook Prockop (414), geven aan, dat het hydroxyproline bij de bepaling volgens de methode van Neuman en Logan wordt geoxydeerd tot Pyrrol-2-carbonzuur, en dit geeft dan met paradimethylaminobenzaldehyde de rode kleur. Sjoerdsma extraheerde nu dit Pyrrol-2-carbonzuur met aether, om het te scheiden van afbraakprodukten van tyrosine en tryptofaan, die anders tot de kleurreactie zouden bijdragen. Neuman en Logan meenden, dat voor een zuivere meting, de urine slechts 5–15 y/ml HOPR mocht bevatten. Mitoma en Sjoerdsma (349) vonden bij hun methode echter een lineair verloop van de standaardcurve, die de verhouding tussen de optische densiteit en de HOPR concentratie weergeeft, tot aan een concentratie van 50 y/ml. Bovendien vielen de standaardcurves bij de originele Neuman en Logan en bij hun modificatie hiervan samen, althans tot een concentratie van 10 y/ml. Prockop (417A) meent, dat de oxydatiestappen van hydroxyproline tot Pyrrol-2-carbonzuur niet constant genoeg zijn en gestoord kunnen worden door andere oxydeerbare stoffen. Bovendien gelooft hij, dat andere pigmenten kunnen bijdragen tot de rode kleur. Hij oxydeert hierom nu in aanwezigheid van een overmaat alanine en gelooft aldus de zuiverheid der bepaling te vergroten.

De uitkomsten van de volgens Sjoerdsma of Prockop gemodificeerde methode van Neuman en Logan, en ook die van de volgens Sjoerdsma gewijzigde methode van Wiss, liggen niet of nauwelijks lager dan die van de oorspronkelijke methode van Neuman en Logan.

Sjoerdsma vond als normaalwaarde voor de totale hoeveelheid hydroxyproline in de 24-uurs urine 14,0–37,0 mg (gemiddeld 25,1 mg), waarvan 2,4 procent vrij hydroxyproline was. Prockop vond bij 20 normale volwassenen 15–62 mg totaal hydroxyproline en kon van toegevoegd hydroxyproline 70–92 procent terugvinden. Klein (288A) vond bij 20 normale volwassenen met een modificatie van de methode van Neuman en Logan 18,6–36,1 mg, met een gemiddelde van 27,6. Laitinen (3141) vond, bij een bepaling volgens een eigen modificatie van de methode van Prockop en Udenfriend, bij een groep van 22 normale personen van 17–22 jaar, 13,0–28,0 mg hydroxyproline in de urine per 24 uur/per m², en 8,5–23,5 mg bij 48 normalen van 22–55 jaar. Er is een verschil in uitscheiding in milligrammen per 24 uur tussen de geslachten, dat nagenoeg vervalt als men de uitscheiding berekent per m².

Er zouden geen diurnale variaties zijn in de uitscheiding van hydroxyproline (HOPR) met de urine, noch een invloed van hydratatie of dehydratie.

Het hydroxyproline zou, bij het bewaren van de urine zonder conserveringsmiddel, van de gebonden in de vrije vorm worden omgezet, en het hydroxypro-

Tabel 34 Serummuco proteïden op verschillende tijden van de dag

	Eiwit in mgpct						Tyrosine in mgpct						Koolhydraten in mgpct					
	D 1	D 2	D 3	M	Va + in %	Va — in %	D 1	D 2	D 3	M	Va + in %	Va — in %	D 1	D 2	D 3	M	Va + in %	Va — in %
Pat. I	67,0	74,0	59,1	66,7	10,9	11,4	3,92	4,19	3,72	3,94	6,3	5,6	15,2	16,1	17,1	16,1	6,2	5,6
Pat. II	63,0	63,0	70,9	65,6	8,1	3,8	3,10	3,86	4,77	3,91	22,0	20,5	13,0	13,9	—	13,45	3,5	3,5
					<u>19,0</u>	<u>15,2</u>					<u>28,3</u>	<u>26,1</u>					<u>9,7</u>	<u>9,1</u>
				Gemiddeld	9,5	7,6				Gemiddeld	14,15	13,05				Gemiddeld	4,85	4,55

Tabelle 1: Ergebnisse der 20-minütigen Belastungsuntersuchung																		
Patient I							Patient II							Patient III				
Tijd	E	M+Va	T	M+Va	KH	M+Va	E	M+Va	T	M+Va	KH	M+Va	E	M+Va	T	M+Va	KH	M+Va
8 u.	51,2	15,4	3,54	9,9	16,7	20,8	70,9	17,0	5,35	20,2	20,6	11,9	98,5	12,6	6,0	12,9	21,4	13,2
11 u.	59,1	+	3,72	+	18,6	+	59,1	+	4,06	+	18,4	+	86,5	+	5,4	+		+
14 u.	51,2	51,2	3,74	3,72	12,9	15,4	59,1	60,6	4,27	4,45	17,6	18,4	86,8	87,5	5,3	5,36	19,0	18,9
17 u.	51,2	—	3,52	—	13,6	—	55,2	—	4,38	—	17,3	—	82,8	—	5,0	—	17,8	—
20 u.	43,4	15,2	4,09	5,4	15,0	16,2	59,2	8,9	4,31	8,8	18,2	6,0	82,8	5,4	5,1	6,7	17,4	7,9

Tabel 35 Serummucoproteïden triplobepalingen

Pat.	Eiwit						Tyrosine						Koolhydraat					
	I	II	III	M	Va + in %	Va — in %	I	II	III	M	Va + in %	Va — in %	I	II	III	M	Va + in %	Va — in %
I	94,6	78,8	78,8	84,1	12,5	6,3	5,00	4,52	4,50	4,67	7,1	3,7	14,0	14,6	13,8	14,1	3,5	2,1
II	51,2	51,2	47,3	49,9	2,6	5,2	3,54	3,51	3,42	3,49	1,4	2,0	16,7	17,1	16,9	16,9	1,2	1,2
III	63,0	67,0	63,0	64,3	4,2	2,0	3,10	3,20	3,13	3,14	1,6	1,3	13,0	13,3	13,6	13,3	2,3	2,3
IV	63,0	63,0	74,9	67,0	11,8	5,9	3,57	3,50	3,57	3,55	1,4	0,6	19,3	19,6	19,8	19,6	1,0	1,5
V	59,1	63,0	55,2	59,1	6,2	6,2	3,13	3,09	3,25	3,16	2,8	2,2	18,7	18,7	19,0	18,8	1,1	0,6
VI	157,7	151,0	153,8	154,2	2,3	2,1	8,45	8,50	8,45	8,47	0,4	0,2	28,1	27,2		27,7	1,5	1,8
VII	67,0	74,9	70,9	70,9	5,6	5,6	3,92	3,87	3,92	3,90	0,5	0,7	15,2	14,4	15,7	15,3	2,6	5,9
VIII	63,0	74,9	70,9	69,6	7,6	9,5	3,86	4,19	4,77	4,27	11,7	9,6	13,9	16,1		15,0	7,3	7,3
					52,8	42,8					26,9	20,3					20,5	22,7
				Gemiddeld	6,60	5,35					3,49	2,54					2,56	2,85

Tabel 36 Serummucoproteïden in op verscheidene manieren bewaarde sera

	Patiënt I			Patiënt II			Patiënt III			Patiënt IV			Patiënt V		
	E	T	KH	E	T	KH	E	T	KH	E	T	KH	E	T	KH
Uitgangswaarde . . .	90,7	5,00	17,2	110,4	5,60		98,5	4,54	16,3	70,9	5,15	17,9	78,8	3,85	
Na 1 dag ijskast . . .	102,7	5,25	16,4		5,80	19,2	67,0	5,82	13,4	82,8	4,70	12,1	78,8	4,32	14,7
Na 2 dagen ijskast . .	102,5	5,05		118,3	4,90	13,1	90,7		12,5	43,4	4,43	20,4	63,0	4,16	14,5
Proc. grootste + afwijking	13,2	5,0		7,2	3,6			28,5		15,4		13,9		12,2	
Proc. grootste — afwijking			4,60		12,5	31,7	31,9		22,6	35,9	13,9	32,4	20,1		1,4
Uitgangswaarde . . .	94,6	4,50	12,1	110,4	6,95	16,1	74,9	4,13	20,4	59,1	4,24		78,8	3,99	13,4
Na 1 dag kamertemp. .	90,7	5,85	16,1	110,4	5,98	16,4	67,0	6,23	11,5	59,1	4,43	18,0	98,5	5,87	17,7
Na 2 dagen kamertemp. .	90,7	5,35	18,3	114,3	5,55	17,9	94,6		15,5	55,2	4,71	22,6	74,5	5,26	16,4
Proc. grootste + afwijking		30,0	51,3	3,1		11,2	26,3	50,0			11,3	25,6	25,0	47,1	32,1
Proc. grootste — afwijking	4,3				20,2		10,5		43,6	6,6			4,9		

line zou dan uit urines met een hoog gehalte aan vrij iminozuur gedeeltelijk kunnen verdwijnen.

Wij konden geen normaalwaarden voor het serumhydroxyproline in de literatuur vinden behalve bij Laitinen (314I), die dit gehalte bepaalde volgens een eigen modificatie van de methode van Prockop. Hij verrichtte de bepaling bij 63 normale mannen en 31 normale vrouwen van 18-76 jaar. Het bleek, dat er geen verschil bestond tussen de verschillende leeftijdsgroepen, doch wel een statistisch significant verschil tussen mannen en vrouwen. Het gemiddelde voor de mannen was 1,09 $\mu\text{g/ml}$, met een spreiding van 0,63-1,52, dat van de vrouwen 0,97 $\mu\text{g/ml}$ met een spreiding van 0,70-1,44. Bij verschillende ziektebeelden, waarbij de uitscheiding van hydroxyproline met de 24-uurs urine afweek van de normale, bleek het serumhydroxyproline-gehalte in dezelfde richting te verschuiven.

D. Bepaling van het chondroïtinezwavelzuur in de urine

De „paperspot test” van Berry (4) met toluidineblauw, die hem bij normalen steeds negatief bleek te zijn, en die positief wordt als 0,10 mg of meer chondroïtinezwavelzuur per ml urine wordt uitgescheiden (normale uitscheiding 10-25 mg/24 uur), werd door ons toegepast op tien urines van normalen en op twintig urines van de ernstigste patiënten met het syndroom van Marfan, van alle leeftijden en beide geslachten. Bij deze test wordt 5 ml. urine gebracht op Whatman 1 filter. Goed laten drogen. Papier dopen in 0,04 % toluidineblauw-oplossing, gedurende 1 minuut bij Ph 2,0. Vervolgens laat men de oplossing er af druppelen en spoelt het papier af met 95 % aethyl-alcohol. Bij een positieve reactie treedt een paarse vlek op.

E. Een analyse van de aminozuren in de urine met hoogspannings-elektroforese

Deze werd door de heer J. Bouman voor ons verricht bij vijf van de ernstigste patiënten met het syndroom van Marfan.

F. Het sialinezuurgehalte van het nuchtere serum

Dit werd op ons verzoek bepaald door Drs. Boschman in het Research Laboratorium van Philips Duphar, en wel bij drie ernstige gevallen van het syndroom van Marfan. Het sialinezuur is een belangrijke component der mucoproteïden.

5. DE CONTROLES OP DE BEPALINGEN

Ter controle van de waarde van de bepalingen van het *serummucoproteïden-gehalte* werden de volgende proeven verricht:

A. Bij twee patiënten werden (tabel 33), om wisselingen van dag tot dag in dit

gehalte te beoordelen, de bepalingen op drie achtereenvolgende dagen (D1, D2 en D3) verricht. Opgegeven wordt het gemiddelde dezer waarden M en hoeveel de maximale afwijking hiervan (Va) in positieve of negatieve zin in procenten is. Ten slotte wordt het gemiddelde van de laatste waarden van beide patiënten genomen, dus het gemiddelde der grootste variaties van dag tot dag.

B. Bij drie patiënten werd (tabel 34) het serum mucoproteïdengehalte op verschillende tijden van de dag bepaald, om te zien of zulks van invloed was op de uitslag van de bepaling. Er worden weer dezelfde gegevens vermeld als in de vorige tabel, en wel in de kolom M (gemiddeld) + Va (procentuele maximale afwijking van het gemiddelde). De gemiddelden van deze variaties voor de drie patiënten waren:

Eiwit: + 15,0 Tyrosine: + 14,3 Koolhydraat: + 15,3

Eiwit: — 9,8 Tyrosine: — 7,0 Koolhydraat: — 6,7

C. Om de reproduceerbaarheid te beoordelen, werden (tabel 35) van acht patiënten triplobepalingen in het serum verricht met het bovenstaande resultaat.

D. Om de invloed van het interval tussen het moment van het afnemen van het bloed en dat van de bepaling na te gaan, verrichtten wij (tabel 36) in de sera van vijf patiënten de bepalingen drie dagen achtereenvolgend, waarbij het serum werd bewaard zowel bij kamertemperatuur als in de ijskast.

Als wij deze controleproeven op de mucoproteïdenbepaling in het serum overzien, menen wij de volgende conclusies te mogen trekken:

- a. De variaties van dag tot dag zijn niet onredelijk.
- b. Er wordt een lichte daling gevonden in de loop van de dag, die ons noopte bij alle patiënten en controles het bloed nuchter af te laten nemen.
- c. De reproduceerbaarheid is heel redelijk, zelfs voor de zo moeilijke koolhydraatbepaling, waarvan wij als totaalindruk hebben dat ze de minst betrouwbare van de drie is.

d. De veranderingen die optreden bij het bewaren van het serum in de ijskast en bij kamertemperatuur, zijn groot, doch daar zij in één serum en zelfs bij dezelfde methode van bewaren van één serum zowel naar de positieve als naar de negatieve kant kunnen gaan, valt een conclusie moeilijk te trekken. Uiteraard is dit een waarschuwing om het serum zo snel mogelijk na afname te bepalen.

Het is bekend, dat de serum mucoproteïden gemakkelijk en snel veranderen, b.v. reeds bij griep.

Ter controle van de waarde van de bepaling van het *hydroxyproline* in urine en in serum werden de volgende proeven verricht:

A. Bij tien patiënten werden (tabel 37), om wisselingen van dag tot dag in de hydroxyproline-uitscheiding per 24 uur met de urine te kunnen beoordelen, de bepalingen op drie achtereenvolgende dagen verricht, terwijl de patiënten al vanaf twee dagen vóór het begin van deze periode op een gelatine-arm dieet stonden.

Tabel 37 Urinehydroxyproline op drie achtereenvolgende dagen

Patiënt	Hydroxyproline in mg/24 u.					Urinevolumen in ml			
	D 1	D 2	D 3	M	Va + in %	Va— in %	D 1	D 2	D 3
I	17,30	20,90	23,60	20,60	14,1	16,0	800	900	1200
II	42,06	35,80	31,05	36,48	15,0	14,6	1130	1210	640
III	27,60	35,08	30,66	31,11	11,4	11,2	440	1060	1265
IV	18,40	27,30	18,80	21,50	26,9	13,0	500	1560	1330
V	38,02	40,50	38,42	38,98	3,9	2,5	1225	1000	1350
VI	30,79	26,43	29,25	28,82	6,5	8,3	940	800	900
VII	33,16	34,16	27,50	31,61	8,1	13,0	1640	1400	1840
VIII	33,58	28,46	37,45	33,16	12,6	14,2	1440	1200	1750
IX	22,29	23,86	29,78	25,54	16,6	9,9	970	1240	1350
X	18,47	24,11	22,54	21,71	11,1	14,9	830	1250	1240
Gemiddeld					12,62	11,76			

Tabel 38 Serumhydroxyproline op verschillende tijden van de dag

Tijd	Patiënt I		Patiënt II		Patiënt III	
	B	M + Va in %	B	M + Va in %	B	M + Va in %
8 uur	47,5	7,8	40,0	6,5	49,1	11,9
11 uur	45,9	+	37,5	+	43,4	+
14 uur	45,0	43,75	36,6	37,56	38,6	43,8
17 uur	40,0	—	37,7	—	42,4	—
20 uur	40,0	7,8	36,0	4,2	39,6	11,9

B. Het hydroxyproline van het serum (B) werd op verschillende tijden van de dag bepaald (tabel 38) bij drie patiënten. De gemiddelde grootste procentuele variatie was + 8,7 en — 7,6, uitgaande van het gemiddelde van de vijf waarden per patiënt. De maximale daling in de loop van de dag was 15,8, 10,0 en 19,1 procent, dus gemiddeld 15 procent.

Tabel 39 Urinehydroxyproline triplobepalingen

Patiënt	Hydroxyproline in mg/24 u.					Urinevolumen in ml			
	B 1	B 2	B 3	M	Va + in %	Va— in %	I	II	III
I	34,22	35,37	34,50	34,70	1,9	1,4	1180	1180	1180
II	20,97	25,29	24,58	23,61	6,7	11,2	780	780	780
III	33,16	30,18	31,78	31,71	4,6	4,8	1640	1640	1640
IV	25,71	25,42	26,01	25,71	1,2	1,2	1850	1850	1850
V	19,42	19,54	19,59	19,52	0,4	0,5	1020	1020	1020
VI	31,42	30,76	31,19	31,12	0,9	1,2	1400	1400	1400
Gemiddeld					2,6	3,2			

C. Om de reproduceerbaarheid van de hydroxyprolinebepaling na te gaan, werden (tabel 39) bij zes patiënten drie bepalingen (B) tegelijk van de 24-uurs uitscheiding van hydroxyproline met de urine verricht.

Tabel 40 Standaarddeviatie van de bepaling

	0-10M	0-10V	10-18M	10-18V	18-30M	18-30V	> 30M	> 30V
S	5,33	3,62	5,83	9,01	8,33	6,19	5,89	6,42
VF	2,57	4,3	2,18	2,12	2,57	2,57	2,1	2,075
P 90	14,30	15,57	12,71	18,83	21,41	15,91	12,37	13,30

D. De standaarddeviatie (S) voor de bepalingen de vermenigingsvuldigingsfactor (VF) om te komen tot de grenzen waarbinnen 90 procent der waarden zullen liggen percentile (P) 90, bepaald bij de controlegroepen, zijn weergegeven in tabel 40.

Tabel 41 Urinehydroxyproline in op verscheidene manieren bewaarde urine

	Pat. I	Pat. II	Pat. III	Pat. IV	Pat. V	Pat. VI
Uitgangswaarde	35,40	33,56	31,62	25,71	24,65	33,42
Na 1 dag ijskast		30,15	27,19	23,87	22,89	32,54
Na 2 dagen ijskast		30,76	26,44	22,61	24,17	33,07
Na 3 dagen ijskast		31,22	28,81	20,20	24,04	29,37
Proc. grootste + afwijking .						
Proc. grootste — afwijking .		10,2	16,4	21,4	7,1	12,1
Na 1 dag kamertemperatuur .	35,60	27,50	26,31	22,64	22,03	32,25
Na 2 dagen kamertemperatuur	35,14	27,30	29,55	21,13	23,75	32,06
Na 3 dagen kamertemperatuur		29,00	31,31	20,35	23,56	32,56
Proc. grootste + afwijking .	0,6					
Proc. grootste — afwijking .	0,7	18,5	16,5	20,8	10,5	0,6

E. Om de invloed van het interval tussen het tijdstip van het verzameld zijn van de 24-uurs urine en het tijdstip van de bepaling van het hydroxyproline hierin na te gaan, werd (tabel 41) de urine van zes patiënten vier achtereenvolgende dagen onderzocht, waarbij ze zowel in de ijskast als bij kamertemperatuur werd bewaard.

F. Ten slotte bepaalden wij (tabel 42) hoeveel van het aan de urine, na het bepalen van het hydroxyproline hierin, toegevoegde hydroxyproline bij een tweede bepaling kan worden teruggevonden. Hiertoe voegden wij respectievelijk 0,5-1,0 en 1,5 mg hydroxyproline toe aan 50 ml urine, en wij deden zulks bij tien patiënten.

Tabel 42 Percentage wat van toegevoegd hydroxyproline teruggevonden wordt

	Eigen uitscheiding HOPR in mg/50 ml urine	mg HOPR toegevoegd/50 ml	mg HOPR nu teruggevonden	Vershil	Percentage teruggevonden
Pat. I	2,045	1,50	2,649	0,604	40,2
		1,00	2,383	0,338	33,8
		0,50	2,255	0,210	42,0
Pat. II	1,852	1,50	2,480	0,628	41,9
		1,00	2,333	0,481	48,1
		0,50	2,096	0,244	48,8
Pat. III	1,540	1,50	2,500	0,960	64,0
		1,00	2,060	0,520	52,0
		0,50	1,851	0,311	62,2
Pat. IV	1,062	1,50	1,643	0,581	38,7
		1,00	1,406	0,344	34,4
		0,50	1,281	0,219	43,8
Pat. V	0,915	1,50	1,953	1,038	69,2
		1,00	1,523	0,608	60,8
		0,50	1,246	0,331	66,2
Pat. VI	0,900	1,50	1,607	0,707	47,1
		1,00	1,500	0,600	60,0
		0,50	1,278	0,378	65,6
Pat. VII	0,777	1,50	1,895	1,118	74,5
		1,00	1,555	0,778	77,8
		0,50	1,030	0,263	52,6
Pat. VIII	0,750	1,50	1,500	0,750	50,0
		1,00	1,242	0,492	49,2
		0,50	0,992	0,242	48,4
Pat. IX	0,694	1,50	1,736	1,042	69,4
		1,00	1,381	0,687	68,7
		0,50	1,020	0,326	65,2
Pat. X	0,703	1,50	1,613	0,910	60,6
		1,00	1,367	0,664	66,4
		0,50	0,892	0,189	37,8

Als wij de controleproeven op de bepaling van het hydroxyproline in de 24-uurs urine en in het serum overzien, menen wij de volgende conclusies te mogen trekken:

a. Er zijn wel wat schommelingen in de dagelijkse 24-uurs uitscheiding met de urine, en er lijkt enig, hoewel niet constant, verband met de diurese, terwijl dit volgens de literatuur niet het geval zou zijn. De variaties van dag tot dag zijn niet groot.

b. We zien een matige daling van de serumhydroxyprolinespiegel in de loop van de dag, die ons noopte voor de bepaling steeds nuchter serum te nemen.

c. De reproduceerbaarheid van de bepaling is uitstekend.

d. De veranderingen bij het bewaren van de urine, zowel in de ijskast als bij kamertemperatuur, zijn soms tamelijk groot.

Zij resulteerden bij beide methoden van bewaren vrijwel steeds in een daling van het hydroxyprolinegehalte.

Daar de urines der controlepersonen grotendeels in de kliniek verzameld, en dan snel onderzocht werden, en die van de patiënten werden opgestuurd, zullen de gevonden, reeds zo significante, verschillen in de hydroxyproline-uitscheiding tussen de beide groepen in werkelijkheid dus op zijn minst gelijk of nog groter zijn geweest.

Uiteraard blijft het dus gewenst de urine zo snel mogelijk te onderzoeken. Over het in de literatuur genoemde bewaren onder toluol hebben wij geen persoonlijke ervaring.

e. In tabel 42 komt tot uiting, dat bij patiënten met een hydroxyprolinegehalte van de urine dat groter is dan 1,00 mg/50ml, relatief het minst van de toegevoegde hydroxyproline teruggevonden wordt.

Bij personen met een hydroxyprolineconcentratie in de urine van minder dan 1,00 mg per 50 ml, werd in het algemeen 50–70 procent van het toegevoegde hydroxyproline teruggevonden. Mogelijk is zulks verklaarbaar doordat men dan meet in een concentratiegebied, waarvan niet bekend is of de standaard-curve tussen optische densiteit en concentratie van HOPR daar nog wel lineair verloopt en niet afvlakt zodat men te weinig afleest. Een statische bewerking van tabel 42 leek ons dan ook niet verantwoord.

Samenvattend menen wij te mogen zeggen, dat de hydroxyprolinebepaling in urine en serum voldoende betrouwbaar bleek te zijn. Het is bekend, dat de hydroxyproline-uitscheiding behalve door enige endocrine- en botziekten, slechts zelden door ziekten wordt gestoord.

Opvallend was, dat bij de jongere controlepersonen onze uitslagen lager lagen dan die van Jasin en Prockop, waarvoor wij geen verklaring hebben.

6. DE UITSLAGEN

A. *Het mucoproteïdengehalte van het serum*

Daar uit de gemiddelden al direct bleek, dat er geen duidelijk verschil in één richting was tussen de uitslagen in de groepen Marfan I (A, B, C en D) en Marfan II (Ea, Eb en Ec), hebben wij bij de conclusies (pag. 427) de groep Marfan als één geheel vergeleken met de controles.

Tabel 43 Mucoproteïden in het serum in mg per 100 ml bij Marfan groep en controles

Leeftijd	♂ Marfan I			♀			♂ Marfan II			♀			♂ Controles			♀		
	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH
0-10j	47,3	3,01	10,3	67,0	3,27	12,6	43,3	2,40	14,6	59,1	3,84	8,6	47,3		14,1	43,4	3,60	14,2
				82,0	4,81		82,8	3,46	12,9	98,6	5,90	14,9	82,8	5,20	15,3	55,2	3,23	10,0
				55,2	3,43	7,4	19,7	2,13					82,8	5,35	18,6	51,2	4,38	15,0
				55,2	2,99	20,0	55,2	3,93	12,2				63,0	4,95	10,5			
							43,4	3,03	18,9				90,7	5,15	22,3			
Gemiddeld													110,4	6,95	24,4			
	47,3	3,01	10,3	64,8	3,62	13,3	48,9	2,99	14,6	78,8	4,87	11,7	79,5	5,52	17,5	49,9	3,74	13,1
10-18j	55,2	4,12	12,4	86,7	4,25	13,4	51,2	3,68	8,2	106,4	6,90	18,5	51,2	3,49	11,8	82,8	4,12	11,7
	67,0	4,23	20,6	63,1	4,21	12,0	86,8	4,04	13,8	90,7	5,82	13,6	70,9	5,75	20,6	74,9	3,20	9,8
	55,2	4,02	8,5	47,3	3,31	9,3	51,3	3,62	12,4	67,0	5,04	15,7	31,5	2,74	8,4	39,4	2,96	17,6
	86,8	5,23	15,7	67,0	3,32	17,3							74,9	3,35	17,9	86,7	3,80	14,1
	39,4	4,28	14,1	47,3	4,28	12,3							51,2	2,82	17,5	51,3	2,76	12,8
	55,2	2,23	4,9	43,4	3,31	5,3							55,2	3,65	14,4	39,4	3,66	
	55,2	2,98	12,4	71,0	4,11	14,5							90,7	4,06	9,6	70,9	4,35	14,1
	47,3	4,91	12,7	74,9	4,69	17,1							39,4	3,20	7,0	70,9	4,57	12,9
	47,3	2,92	7,5										63,0	4,22	15,6	55,2	4,29	9,6
	94,6	6,95	26,5										51,2	2,92	14,3	67,0	3,73	19,3
	43,4	3,03	18,9										43,4	3,02	14,0	63,0	3,16	13,9
													31,5	2,55	18,6	70,9	3,25	12,4
													70,9	4,74	17,9			
													55,8	3,58	14,4	64,4	3,57	13,5
Gemiddeld	58,8	4,08	14,0	62,6	3,93	15,6	63,1	3,78	11,5	88,0	5,92	15,9						

Tabel 43 Mucoproteïden in het serum in mg per 100 ml bij Marfan groep en controles

Leeftijd	♂ Marfan I			♀			♂ Marfan II			♀			♂ Controles			♀		
	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH	Eiwit	Tyro	KH
18-30j	82,8	5,92	17,4	67,0	64,0	24,4	67,0	5,30	16,1	39,4	3,69	14,1	88,0	3,45	7,9	82,7	4,49	12,5
	114,4	4,72		47,3	2,95	13,7							98,6	3,55	11,8	51,2	3,54	16,7
	27,6	2,38	15,2	59,1	4,00	15,3							82,8	4,00	13,4	78,8	3,85	13,4
	82,8	5,92	17,4										39,4	2,20	8,8			
	47,3	2,95	15,2										70,9	3,69	13,5			
	39,4	2,35	10,9										63,0	3,82	13,6			
													63,1	4,15	10,4			
													86,7	2,62	9,3			
													82,8	4,52	15,3			
													105,5	6,15	13,0			
													85,5	5,35	19,0			
													78,8	3,95	12,4	70,9	3,96	14,2
> 30j	47,3	4,21	15,6	102,5	6,16	9,0	106,5	2,78	19,2	94,6	4,65	17,7	106,4	4,95	15,7	39,4	4,81	7,8
	74,9	3,88	12,9	78,8	3,40	20,0				102,5	6,59	22,4	90,7	4,84	12,4	74,9	4,88	15,4
	78,8	4,35	13,6	78,7	2,84	7,5				59,1	2,89	7,2	67,0	4,10	8,9	63,0	3,88	20,0
	51,3	2,19	4,6	59,1	5,13	17,4				82,8	6,40	21,6	78,8	4,81	14,8	71,0	4,02	12,1
	90,7	6,03	14,1	74,9	6,65	18,1				98,5	6,30	19,3	94,6	5,9	18,9	63,0	5,30	15,5
	94,6	6,30	15,6	67,0	3,42	14,8				118,3	5,95	19,5	98,6	4,60	15,0	86,7	4,80	14,6
	67,0	3,76	10,9	67,0	4,97	13,3				94,6	4,95	14,3	94,6	4,95	14,3	59,1	5,20	10,0
	47,3	3,05	8,2							59,1	4,35	16,6	59,1	4,35	16,6	86,7	6,17	20,1
	59,1	4,07	12,9							90,7	5,00	17,2	90,7	5,00	17,2	63,1	4,02	18,7
										106,4	5,85	18,3	106,4	5,85	18,3	43,4	3,05	10,0
										63,0	4,23	15,0	63,0	4,23	15,0	98,5	6,00	21,4
										110,4	5,60	16,1	110,4	5,60	16,1	114,3	6,05	17,0
										74,9	4,96	11,2	74,9	4,96	11,2	67,0	3,92	15,2
										98,5	5,90	16,3	98,5	5,90	16,3	82,8	5,65	15,9
										74,9	4,20	8,2	74,9	4,20	8,2	70,9	5,35	20,6
Gemiddeld Gem. 40-50j	67,9	4,48	12,0	75,4	4,65	14,3	106,5	2,78	19,2	92,6	5,46	17,9	86,7	6,25		51,3	3,35	
	63,1	3,66	11,7							87,2	4,97	14,6	87,2	4,97	14,6	70,9	4,77	15,6
										90,1	4,71	14,3	90,1	4,71	14,3	62,1	4,24	13,8

Tabel 44 Hydroxyproline (HOPR) in urine bij Marfan groep en controles

Leeftijd	♂ Marfan I		♀		♂ Marfan II		♀		♂ Controles		♀	
	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur	Vol. in ml	HOPR mg/24 uur
0-10j	350	21,97	410	45,80	450	62,49	400	24,40	470	21,51		
	440	60,50	800	39,76	630	45,72	735	38,89	565	28,95		
	1050	72,51	400	29,36	925	58,52			550	30,25		
			725	42,75	750	46,69			620	20,30	750	25,68
			720	57,08	725	21,05	700	41,65	450	18,90	620	27,59
			720	60,50	900	45,23			390	18,74	740	20,59
					920	55,97						
					510	40,49						
					1030	42,00						
Gemiddeld		51,66		45,87		46,46		34,78		22,94		24,62
16-18j	660	31,41	1000	48,14	990	54,61	1020	52,40	960	47,17	760	30,02
	1125	59,55	1020	52,70	1120	67,47	650	70,60	980	42,44	740	54,02
	1500	129,93	655	35,04	980	126,65	700	44,72	800	53,00	860	28,41
	1320	79,62	710	44,95	1800	101,80			1000	28,10	780	28,63
	2040	145,77	1010	47,38	750	33,05			1400	34,30	820	33,00
	950	109,69	2820	55,27					900	26,77	700	49,35
	900	100,85							1180	45,09	740	38,86
	1330	91,58							1890	61,18	750	37,04
	1350	47,92							1040	30,94	1300	40,86
	1135	93,90							880	27,45	940	25,14
	1030	42,00							1100	28,56	1800	36,29
	1480	46,97							1360	40,15	950	24,46
									1480	36,40	1140	26,04
											680	29,42
Gemiddeld		81,60		47,25		76,72		53,91		38,50		33,01

> 350 ml

> 650 ml

Tabel 44 Hydroxyproline (HOPR) in urine bij Marfan groep en controles

	♂ Marfan I		♀		♂ Marfan II		♀		♂ Controles		♀	
	Vol. in ml	HOPR mg/24uur	Vol. in ml	HOPR mg/24uur	Vol. in ml	HOPR mg/24uur	Vol. in ml	HOPR mg/24uur	Vol. in ml	HOPR mg/24uur	Vol. ml	HOPR in mg/24uur
18-30j	2050	38,13	1280	41,34	1730	49,72	1100	41,47	970	22,00	1630	30,06
	1040	35,55	1180	53,43	1650	46,76	1020	50,55	740	16,33	720	27,07
	1950	56,86	960	43,18					820	36,31	1130	20,25
	1230	43,05	940	20,79					760	31,05	1065	37,66
	1250	39,88							1480	36,40	890	35,40
	2020	39,62							1320	34,06	1580	30,77
	1000	38,96										> 700 ml
	2000	36,84										
	1000	51,08										
Gemiddeld		42,22		39,68		48,24		46,01		29,36		30,20
> 30j	975	45,94	1610	34,16	2250	31,72	1450	16,59	1160	24,26	1310	30,39
	1380	31,40	1160	38,28			1650	32,07	885	28,82	1130	21,50 > 700 ml
	1500	59,55	1830	33,05			1680	29,67	1300	31,64	1200	22,00
	1150	37,58	2000	38,36			1140	30,23	2060	33,04	1180	29,55
	1050	29,06	1300	25,35			1275	26,98	930	21,19	1340	22,27
	1020	30,60	850	28,32			1420	41,12	980	23,38	1140	16,81
	1300	25,29	1680	20,90			1515	20,18	780	20,97	1070	18,15
	1920	34,64	1500	26,52			860	25,80	1310	35,50	980	13,81
	740	16,67	1600	21,86			1830	43,23	880	22,56	1000	37,10
	2050	43,34	1425	18,98					1530	26,61	1050	28,12
			980	23,69					920	25,32	1700	26,31
									1650	33,40	880	23,94
									2230	21,40	750	25,43
									1350	36,18	1330	30,70
									1180	34,22	1135	25,60
									1090	31,11	1330	24,97
									970	19,40	1120	14,44
									1220	18,30	990	36,29
									1100	22,67	950	31,44
											700	18,20
											775	20,61
											1075	29,38
											1580	30,70
Gemiddeld		35,41		28,13		31,72		29,54		26,80		25,12

Wij bepaalden het *mucoproteïdengehalte* in totaal bij 71 Marfan patiënten en 80 controles, die als volgt verdeeld waren:

	Marfan		Controles	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw
0-10 jaar	6	6	6	3
10-18 jaar	14	11	13	12
18-30 jaar	7	4	11	3
ouder dan 30 jaar	10	13	16	16

Voor iedere groep zijn de uitslagen per persoon vermeld en is het groeps-gemiddelde opgegeven in tabel 43.

B. *De hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine*

Deze werd in totaal bepaald bij 95 Marfan patiënten en 93 controles, die als volgt verdeeld waren:

	Marfan		Controles	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw
0-10 jaar	12	9	6	3
10-18 jaar	17	9	13	17
18-30 jaar	11	6	6	6
ouder dan 30 jaar	11	20	19	23

Voor iedere groep zijn de uitslagen per persoon vermeld en is het groeps-gemiddelde opgegeven in tabel 44.

Van de groepen F, H en K vindt men dezelfde gegevens in tabel 45.

C. *Het hydroxyprolinegehalte van het serum*

Wij bepaalden dit in totaal bij 27 Marfan patiënten en 52 controles, die als volgt verdeeld waren:

	Marfan		Controles	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw
0-10 jaar	3	1	5	3
10-18 jaar	6	3	8	11
18-40 jaar	3	3	5	3
ouder dan 40 jaar	4	4	9	8

Tabel 45 Hydroxyproline in urine in mg/24 uur in de groepen F, H en K

Leeftijd	Groep F				Groep H				Groep K			
	♂ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur	♀ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur	♂ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur	♀ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur	♂ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur	♀ Vol.in ml	HOPR mg/24 uur
0-10 jaar			560 530	42,97 35,01	575 450 800	29,80 38,71 52,91	960 500 1260 920	59,12 40,14 81,84 35,25			470	40,41
Gemiddeld				38,99		40,47		54,09				40,41
10-18 jaar	860 900 750 700 700	26,06 74,14 39,24 44,53 25,71	695 1060	25,97 65,02	1000 1670	100,52 89,21	2600 1590 680 650	130,67 98,48 32,86 70,78	760 1360	43,55 62,63 40,15	1270	35,07
Gemiddeld		41,49		45,50		94,87		83,20		48,78		35,07
18-30 jaar	1330 2400 1000 1025 1075	37,45 51,60 23,62 39,41 34,74	880 1250	31,57 35,70	1240 1000	51,38 25,64			1150	21,00	1240	37,57
Gemiddeld		37,36		33,64		38,51				21,00		37,57
> 30 jaar	700 1300 1275 930	30,38 28,16 60,69 16,74	1310 2200	35,04 14,65	2040	43,78	1570 1740 1350 1440 1500 1850 1530	28,04 18,72 47,76 17,83 82,80 20,65 23,13 34,13			960	29,28
Gemiddeld		33,99		24,85		43,78						29,28

Voor iedere groep zijn de uitslagen per persoon vermeld en is het groeps-gemiddelde opgegeven in tabel 46.

Tabel 46 *Hydroxyproline in het serum in μ mol en in urine in mg/24 uur bij Marfan groep en controles*

Marfan						Controle						
Leeftijd	Man		Vrouw			Man		Vrouw				
	serum	urine	serum	urine		serum	urine	serum	urine			
0–10j	3 ¹ / ₂ j	76,2	22,13	8j	63,7	41,65	6j	62,5	21,51	8j	71,2	27,59
	8 ¹ / ₂ j	45,3	72,51				6j	70,0	30,25	8j	62,5	25,68
	9j	72,1	42,00				6j	62,5	28,95	9j	70,0	20,59
							8j	82,5	17,74			
							8j	67,5	18,90			
Gemiddeld	64,52		63,7				69,00		67,90			
10–18j	12 ¹ / ₂ j	44,0	129,93	10j	65,0	26,16	10j	67,5	47,17	11j	57,5	54,02
	13j	55,0	67,47	12 ¹ / ₂ j	50,8	52,70	14j	92,5	53,00	11j	70,2	30,02
	14j	37,5	126,65	14 ¹ / ₂ j	60,0	70,60	14j	65,0	34,30	11j	77,5	49,35
	15j	57,2	145,77				14j	58,8	28,10	11j	67,5	33,00
	16j	43,0	47,92				16j	66,3	61,18	11j	78,8	28,63
	17j	42,4	91,58				16j	115,0	45,09	12j	72,5	37,04
							16j	58,7	30,94	12j	65,0	38,86
							17j	62,5	27,45	14j	102,5	25,14
										16j	78,5	16,77
										17j	62,5	26,82
Gemiddeld	46,52		58,6				73,28		72,15			
18–40j	20j	58,8	56,50	19 ¹ / ₂ j	50,8	41,34	25j	55,0		18j	67,9	35,40
	20j	50,0	56,50	20j	61,0	41,47	34j	52,4	31,64	35j	56,2	31,77
	21j	64,4	51,08	33j	48,6	33,05	31j	51,3	32,49	38j	44,5	
							35j	61,0				
							35j	68,0				
Gemiddeld	57,72		53,50				57,50		56,10			
> 40j	41j	48,6	43,34	46j	45,7	26,98	42j	73,0		41j	57,5	16,81
	40j	61,2	31,40	47j	42,0	26,52	42j	64,0		42j	53,2	22,27
	48j	41,6	31,72	48j	59,0	42,12	52j	59,0		48j	49,1	
	51j	63,8	29,06	57j	54,4	18,98	55j	58,0		60j	62,5	40,80
							55j	73,0		62j	47,5	
							55j	65,0		73j	41,8	
							58j	66,0		46j	55,0	28,67
							61j	73,0		46j	56,9	28,67
							73j	63,0				
Gemiddeld	53,79		50,22				66,00		52,90			

D. De kwalitatieve bepaling van het *chondroïtine-zwavelzuur* in de urine viel steeds negatief uit.

E. De *aminozuuranalyse* van de urine met hoogspanningselektroforese van de vijf patiënten met het syndroom van Marfan werd uiteraard verricht zonder voorkennis van de uitslag van de biochemische bepaling. Er bleek tussen de uitslagen van beide methoden een volledige correlatie te zijn in die zin dat er, als de hydroxyproline-uitscheiding met een urine volgens de biochemische bepaling duidelijk verhoogd was, ook in de aminozuurelektroforese een intensievere hydroxyprolinevlek werd gezien, die ontbrak als de uitscheiding met de urine volgens de biochemische bepaling normaal was. De grotere intensiteit van de hydroxyprolinevlek was kwantitatief niet goed te meten. Grote afwijkingen in de andere aminozuren werden niet gezien.

F. Het *sialinezuurgehalte* van het nuchtere serum bij de drie patiënten met een ernstige vorm van het syndroom van Marfan was als volgt:

49,3 mg/100 ml bij een man van 49 jaar

57,4 mg/100 ml bij een vrouw van 41 jaar

55,4 mg/100 ml bij een meisje van 9 jaar,

welke uitslagen overeenstemmen met de normaalwaarden in het genoemde laboratorium.

7. DE STATISTISCHE BEWERKING VAN DE UITSLAGEN

Deze hebben wij samengevat in de nu volgende tabellen 47, 48 en 49. Hierin betekenen N = aantal patiënten in die groep

M = groepsgemiddelde

S = significantie,

terwijl P een statistisch bekend begrip is. Voor een significantie moet

P kleiner zijn dan 0,5.

In deze drie tabellen zijn de gegevens van de personengroepen die met elkaar vergeleken worden, telkens te vinden in twee (hoogstens drie) onder elkaar geplaatste regels.

Mucoproteïden in het serum (tabel 47): De gegevens worden hier uitgezet in drie verticale kolommen voor de eiwit, de tyrosine- en de koolhydraatbepaling, terwijl horizontaal in deze kolommen de vergelijkingen Marfan–controle, man–vrouw en jonger–ouder gezien worden.

Hydroxyproline in de urine (tabel 48). De vergelijkingen worden hier uitgezet in vier verticale kolommen, en wel:

I Marfan I–Marfan II

II Marfan–controle (Marfan-effect)

III Man–vrouw (sex-effect)

IV Jonger–ouder (leeftijdseffect)

Tabel 47 Mucoproteïden in serum in mg/procent. Statistische vergelijkingen

Leeftijd	Groep	Eiwit				Tyrosine				Koolhydraat			
		N	M	P	S	N	M	P	S	N	M	P	S
6-10j	M♂	6	48,6	0,05	+	6	2,99	0,01	++	5	13,5	>0,6	—
	C♂	6	79,5			5	5,52			6	17,5		
	M♀	6	75,5	0,03	+	6	4,04		—	5	12,7		—
	C♀	3	49,9			3	3,74			3	13,1		
	M♂	6	48,6	<0,1	—	6	2,99	0,1	—	5	13,5		—
	M♀	6	75,5	>0,05		6	4,04			5	12,7		
	C♂	6	79,5	0,1	—	5	5,52	0,05	+	6	17,5		
	C♀	3	49,9			3	3,74			3	13,1		
6-10j	M♂	6	48,6	0,16	—	6	2,99	0,0414	+	5	13,5	0,16	—
10-18j	M♂	14	59,7			14	4,02			13	14,5		
6-10j	M♀	6	75,5	0,88	—	6	4,04	0,3422	—	5	12,7	0,78	—
10-18j	M♀	11	69,5			11	4,48			11	13,5		
6-10j	C♂	6	79,5	0,0404	+	5	5,52	0,00318	+	6	17,5	0,238	—
10-18j	C♂	13	55,8			13	3,58			13	14,4		
6-10j	C♀	3	49,9	0,107	—	3	3,74	0,77	—	3	13,1		—
10-18j	C♀	13	64,4			12	3,57			11	13,5		
10-18j	M♂	14	59,7	0,57	—	14	4,02	0,23	—	14	14,5	0,42	—
	C♂	13	55,8			13	3,58			13	14,4		
	M♀	11	69,5	0,38	—	11	4,48	0,005	++	11	13,5	0,8	—
	C♀	12	64,4			12	3,57			11	13,5		
	M♂	14	59,7	0,23	—	14	4,02	0,23	—	14	14,5	0,76	+
	M♀	11	69,5			11	4,48			11	13,5		
	C♂	13	55,8	0,18	—	13	3,58	0,43	—	13	14,4	0,38	—
	C♀	12	64,4			12	3,57			11	13,5		
10-18j	M♂	14	59,7	0,122	—	14	4,02	0,71	—	14	14,5	0,28	—
18-30j	M♂	7	65,9			7	4,22			6	15,4		
10-18j	M♀	11	69,5	0,016	+	11	4,48	0,40	—	11	13,5		—
18-30j	M♀	4	53,2			4	4,26			4	16,9		
10-18j	C♂	13	55,8	0,010	+	13	3,58	0,31	—	13	14,4	0,146	—
18-30j	C♂	11	78,8			11	3,95			11	12,4		
10-18j	C♀	12	64,4	0,50	—	12	3,57	0,38	—	11	13,5		—
18-30j	C♀	3	70,9			3	3,96			3	14,2		
18-30j	M♂	7	65,9	0,23	—	7	4,22	0,75	—	6	15,4	0,05	+
	C♂	11	78,8			11	3,95			11	12,4		—
	M♀	4	53,2		—	4	4,26		—	4	16,9		
	C♀	3	70,9			3	3,96			3	14,2		
	M♂ + M♀									10	15,97		+
	C♂ + C♀									14	12,76		
	M♂	7	65,9		—	7	4,22		—	6	15,4		—
	M♀	4	53,2			4	4,26			4	16,9		
	C♂	11	78,8	0,24	—	11	3,95		—	11	12,4		—
	C♀	3	70,9			3	3,96			3	14,2		
18-30j	M♂	7	65,9	0,58	—	7	4,22	0,92	—	6	15,4		—
>30j	M♂	10	71,8			10	4,06			10	12,8		
18-30j	M♀	4	53,2	0,012	+	4	4,26	0,05	—	4	16,9		—
>30j	M♀	13	83,4			13	5,04			13	16,0		
18-30j	C♂	11	78,8	0,246	—	11	3,95	0,0056	+	11	12,4	0,06	—
>30j	C♂	16	87,2			15	4,97			15	14,6		

18-30j	C ♀	3	70,9	—	3	3,96	0,001	±	3	14,2	—
>30j	C ♀	16	70,9	—	15	4,77			15	15,6	—
>30j	M ♂	10	71,8	—	10	4,06	0,0244	+	10	12,8	—
	C ♂	16	87,2	—	15	4,97			15	14,6	—
	M ♀	13	83,4	—	13	5,04		—	13	16,0	—
	C ♀	16	70,9	—	15	4,77			15	15,6	—
	M ♂	10	71,8	—	10	4,06	0,114	—	10	12,8	—
	M ♀	13	83,4		13	5,04			13	16,0	
	C ♂	16	87,2	0,02	+	15	4,97	0,53	—	15	14,6
	C ♀	16	70,9			15	4,77		15	15,6	

Tabel 49 Hydroxyproline in het serum in μ mol. Statistische vergelijkingen

Marfan-effect						Sexe-effect					Leeftijd-effect									
Leeftijd	G	N	M	P	S	G	N	M	P	S	G	N	M	P	S	Leeftijd				
0-10j	M♂	3	64,52		—	0-18j	M♂	9	51,52	>0,1	—	M♂	3	64,52	0,10	—	0-10j			
	C♂	5	69,00				M♀	4	59,88			M♂	6	46,52			10-18j			
	M♀	1					C♂	5	69,0			M♀	1				0-10j			
	C♀	3					C♀	3	67,9			M♀	3				10-18j			
	M♂+♀	4	64,33						C♂	5	69,00	>0,05	—	0-10j						
	C♂+♀	8	68,59								C♂	8	73,28		10-18j					
10-18j	M♂	6	46,52	0,01	++	M♂	6	46,52	0,1	—	M♂	6	46,52	0,1	—	10-18j				
	C♂	8	73,28				M♀	3				58,60	M♂			3	57,72	18-40j		
	M♀	3	58,60	0,06			±	C♂				8	73,28			M♀	3	58,60	—	10-18j
	C♀	11	72,15				C♀	11				72,15	M♀			3	53,50	18-40j		
	0-18j	M♀	4	59,88	0,10		—	C♀						C♂	8	73,28	0,10	—	10-18j	
		C♀	14	71,24						C♂					5	57,50			18-40j	
						C♀			11	79,37	0,06				—	10-18j				
						C♀			3	56,10					18-40j					
18-40j	M♂	3	57,72		—	M♂	3		57,72	—		M♂			3	57,72	—		18-40j	
	C♂	5	57,50				M♀		3						53,50	M♂			4	53,79
	M♀	3	53,50				C♂	5	57,5				M♀	3	53,50	—			18-40j	
	C♀	3	56,10				C♀	3	56,1				M♀	4	50,22	>40j				
									C♂				5	57,5	—	18-40j				
														C♂	9	66,0			>40j	
>40j	M♂	4	53,79		—	M♂	4	53,79	0,1	—		C♀	8	52,9	—		18-40j			
	M♂	9	66,0				M♀	4					50,22					>40j		
	M♀	4	50,22				C♂	9					66,0	0,01			++	18-40j		
	C♀	8	52,90				C♀	8					52,9					>40j		

Tabel 48 Hydroxyproline in de urine in mg/24 uur. Statistische vergelijkingen

Marfan I-II				Marfan-effect								Sexe-effect								Leeftijd-effect				
Leeftijd	G	N	M	P	S	G	N	M	P	S	G	N	M	P	S	G	N	M	P	S	Leeftijd			
6-10j	M1♂	3	51,66	>0,1	—	M1♂	3	51,66	0,02	+	M♂	12	47,76	0,27	—	M♂	12	47,76	0,016	+	6-10j			
	M2♂	9	46,46			M2♂	9	46,46			M♀	9	42,24			M♂	17	80,16				10-18j		
						C♂	6	22,94																
	M1♀	6	45,87	>0,1	—	M1♀	6	45,87	0,05	+	C♂	6	22,94	—	M♀	9	42,34	0,1188	—	6-10j				
	M2♀	3	34,78			M2♀	3	34,78			C♀	3	24,62			M♀	9				50,13	10-18j		
						C♀	3	24,62																
																C♂	6	22,94	0,0652	+	6-10j			
																C♂	13	38,58				10-18j		
																C♀	3	24,62					0,08	—
															C♀	17	33,01	10-18j						
10-18j	M1♂	12	81,60	0,27	—	M♂	17	80,16	0,006	++	M♂	17	80,16	0,055	+	M♂	17		80,16	0,012	++	10-18j		
	M2♂	5	76,72			C♂	13	38,58			M♀	9	50,13			M♂	11		43,11				18-30j	
	M1♀	6	47,25			M♀	9	50,13			0,00001	++	C♂			13	38,58	0,16	—					M♀
	M2♀	3	53,93	C♀	17	33,09			C♀	17	33,01			M♀	6	41,79	18-30j							
															C♂	13		38,58	—	10-18j				
															C♂	6		29,36			18-30j			
															C♀	17	33,01	—				10-18j		
															C♀	6	30,20		18-30j					
	18-30j	M1♂	9	42,22	—	—	M♂	11	43,11	0,0019	+	M♂	11	43,11	0,61	—	M♂			11	43,11		0,027	+
		M2♂	2	48,24			C♂	6	29,36			M♀	6	41,79			M♂	11		35,07	>30j			
M1♀		4	39,68	M♀			6	41,79	0,037	+	C♂	6	29,36	—	M♀	6	41,79	0,015	+	18-30j				
M2♀		2	46,01	C♀	6	30,20					C♀	6	30,20			M♀	20				28,77	>30j		
M1♂+♀		13	41,44	—	—									C♂	6	29,36	—	18-30j						
M2♂+♀		4	47,12											C♂	19	26,80			>30j					
															C♀	6				30,20	0,095	—	18-30j	
															C♀	23				25,12				>30j
>30j		M1♂	10		0,62	—	M♂	11	35,07	0,012	+	M♂	11	35,07	0,10	—								
		M2♂	1				C♂	19	26,08			M♀	20	28,77										
	M1♀	11	28,13	M♀			20	28,77	0,94	—	C♂	19	26,80	0,39	—									
	M2♀	9	29,54	C♀			23	25,12			C♀	23	25,12											

Hydroxyproline in het serum (tabel 49). Hiervoor geldt dezelfde indeling als voor het hydroxyproline in de urine, alleen vervalt de eerste kolom.

Wij vestigen er nog de nadruk op, dat dit hele onderzoek niet opgezet is als een statistisch onderzoek in engere zin, waarvoor ook de condities ontbreken. In deze statistische beschouwing van het klinisch onderzoek werden gebruikt de toetsen van Wilcoxon, Kvuskal-Wallis en Spierman.

8. DE CONCLUSIES UIT DE UITSLAGEN

A. *Het mucoproteïdegehalte van het serum*

Marfan-Controles. Een significant verschil werd hier alleen gevonden in de groep mannen van 6-10 voor de eiwit- en tyrosinebepaling, ten gunste van controles

de groep vrouwen van 6-10 voor de eiwitbepaling, ten gunste van Marfan

de groep vrouwen van 18-30 voor de koolhydraatbepaling, ten gunste van controles

de groep mannen boven de 30 voor de tyrosinebepaling, ten gunste van controles.

Man-Vrouw. Een significant verschil werd hier alleen gevonden in de groep controles van 6-10 voor de tyrosinebepaling, ten gunste van de man, en de groep controles ouder dan 30 voor de eiwitbepaling, ten gunste van de man.

Jonger-Ouder. Een significant verschil werd hier alleen gevonden in de groep van 6-10 Marfan ♂ t.o.v. de groep 10-18 voor de tyrosinebepaling, ten gunste van de oudere

de groep van 6-10 controles ♂ t.o.v. de groep 10-18 voor de eiwit- en tyrosinebepaling, ten gunste van de jongere

de groep van 10-18 Marfan ♀ t.o.v. de groep 18-30 voor de eiwitbepaling, ten gunste van de jongere

de groep van 10-18 controles ♂ t.o.v. de groep 18-30 voor de eiwitbepaling, ten gunste van de oudere

de groep van 18-30 Marfan ♀ t.o.v. de groep boven de 30 voor de eiwitbepaling, ten gunste van de oudere

de groep van 18-30 controles ♂ t.o.v. de groep boven de 30 voor de tyrosinebepaling, ten gunste van de oudere en

de groep van 18-30 controles ♀ t.o.v. de groep boven de 30 voor de tyrosinebepaling, ten gunste van de oudere.

Samenvattend is geen enkel verschil significant afwijkend in alle drie bepalingen, en is de richting van het éne verschil soms, buiten verwachting, tegenge-

steld aan die van het andere, hetgeen ook blijkt uit de figuren 36 en 37. Wij menen dus geen duidelijke eensluidende afwijking in het mucoproteïdengehalte van het serum gevonden te hebben bij het syndroom van Marfan en verrichtten de bepaling dus ook niet bij de groepen F, H en K.

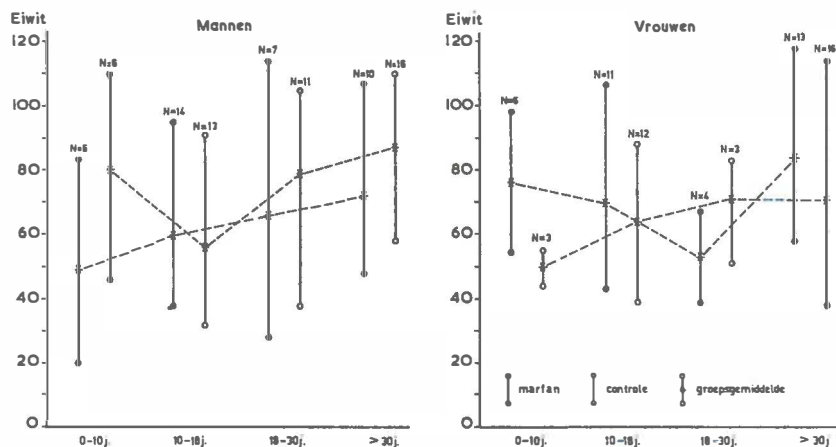


Fig. 36 Serum mucoproteïden naar eiwitgehalte bij Marfan en controles in mg/100 ml.

B. De hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine

Marfan I–Marfan II. Hiertussen bestaan geen significante verschillen.

Marfan–Controles. Hiertussen zijn de verschillen significant voor alle groepen, behalve voor de vrouwen boven de 30 jaar. Steeds is er een hogere uitscheiding voor de Marfan groep, ook bij die vrouwen boven de 30 jaar.

Helaas komen ook normale uitslagen bij de individuele Marfan patiënten voor, en ongewoon hoge bij sommige controlepersonen.

De percentages waarin de Marfan patiënten in de verschillende groepen de hoogste normaalwaarde overschrijden zijn weergegeven in figuur 38.

Man–Vrouw. Slechts in de Marfan groep van 10–18 jaar is er een significant hogere uitscheiding van hydroxyproline bij de man. In de andere groepen blijkt deze uitscheiding bij de man ook meestal hoger dan bij de vrouw, zowel bij de controles als bij de Marfan patiënten, en het sexe-effect is bij de laatstgenoemden sterker.

Jonger–Ouder. De hogere hydroxyproline-uitscheiding in de jaren 10–18, zoals die in de literatuur wordt aangegeven, vinden wij hier zowel bij de Marfan

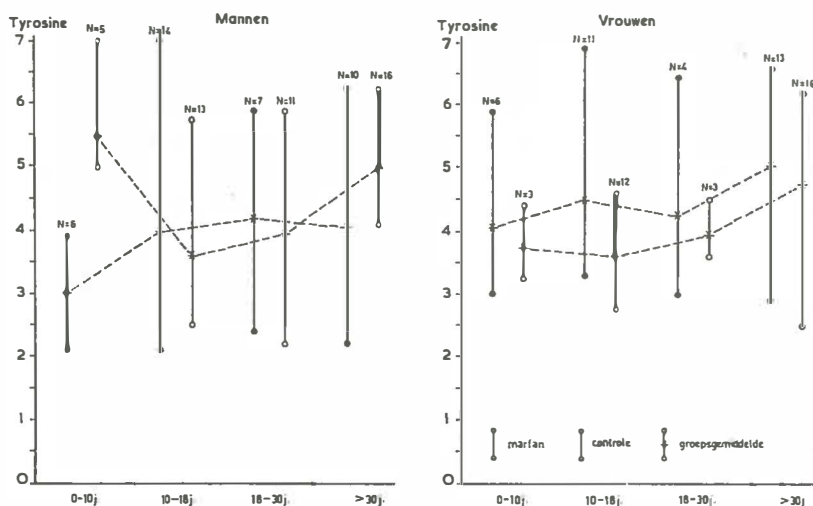


Fig. 37 Serummucoproteïden naar tyrosinegehalte bij Marfan en controles in mg/100 ml.

groep als bij de controles fraai en constant terug, zoals ook uit de figuren 38 en 39 blijkt. De verschillen waren significant voor de groepen Marfan ♂ en controles ♂ van 6-10 t.o.v. 10-18, ten gunste van de oudere, Marfan ♂ van 10-18 t.o.v. 18-30, ten gunste van de jongere, en Marfan ♂ en ♀ van 18-30 t.o.v.

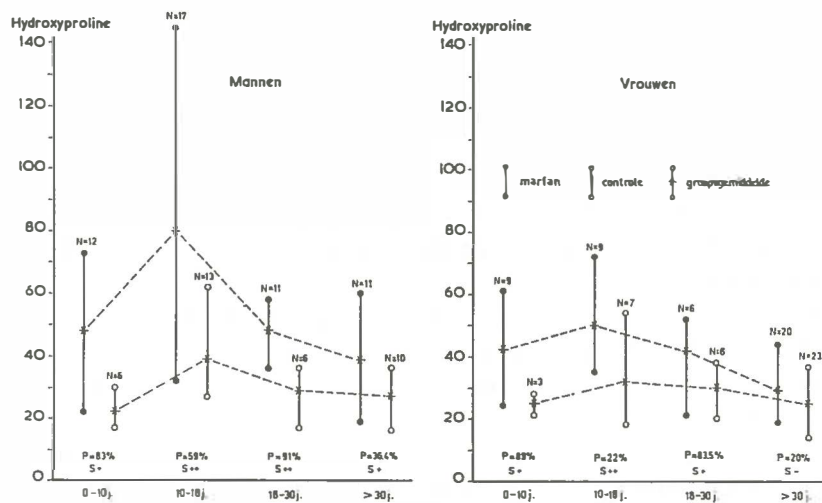


Fig. 38 Hydroxyproline-uitscheiding met de urine bij Marfan en controles in mg/24 uur.

boven de 30, ten gunste van de jongere. Het leeftijdeffect was bij Marfan sterker dan bij de controles.

Samenvattend vonden wij een uitgesproken significant verhoogde hydroxyproline-uitscheiding bij het syndroom van Marfan, vooral bij mannen van 10–18 jaar. Tevens was er bij de mannen over het algemeen een hogere uitscheiding dan bij de vrouwen, vooral bij het syndroom van Marfan, en was de uit-

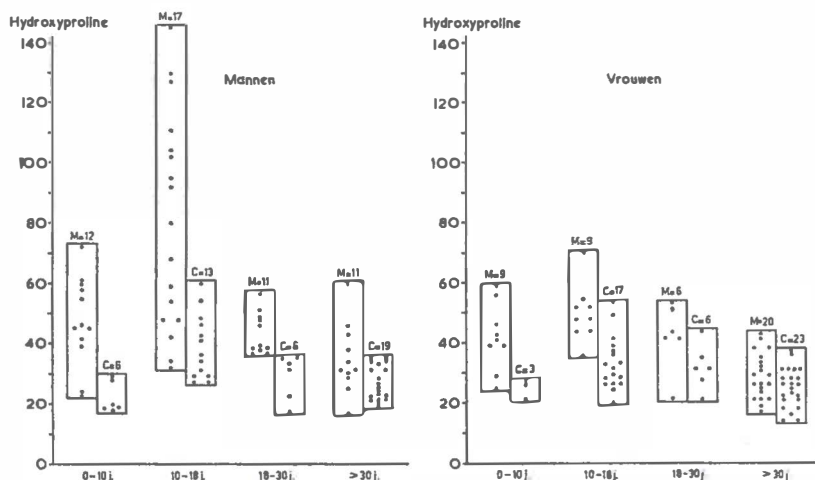


Fig. 39 Hydroxyproline-uitscheiding met de urine bij Marfan en controles in mg/24 uur.

scheiding van alle groepen het hoogst tussen 10–18 jaar en wederom vooral bij de Marfan patiënten.

De verhoogde hydroxyproline-uitscheiding bij het syndroom van Marfan vormt, vooral onder de 30 jaar, een belangrijk diagnostisch hulpmiddel, zonder dat zij op zich ons in staat stelt de diagnose te stellen of uit te sluiten bij de individuele patiënt.

Blijkens onze controleproeven op de bepaling blijkt het aanbeveling te verdienen de patiënt vijf dagen op een gelatine-arm dieet te zetten, de laatste drie dagen hiervan de urine te laten verzamelen per 24 uur en de bepalingen zo snel mogelijk te verrichten.

Hydroxyproline-uitscheiding bij de groepen F, H en K (tabel 45)

Kijken we eerst naar de uitscheiding in de groep K, dan blijkt deze alleen bij een meisje van zeven jaar (K8) met enige habitusafwijkingen die zouden kunnen

passen bij het syndroom van Marfan – welk meisje een dochter is van Fc11, die zelf ook een verhoogde uitscheiding heeft (60,69 mg) – buiten het normale grensvlak te vallen. Tevens is de uitscheiding gemiddeld wat hoog in de groep mannen van 10–18, doch dit wordt hoofdzakelijk bepaald door de aanwezigheid in de groep van K19, een jongen van 17 jaar met duidelijk cardiale afwijkingen die het meest deden denken aan een pulmonaalstenose, en bovendien met een pecten excavatus en overbeweeglijke gewrichten, slappe oren en een dolichocéfalie, doch zonder verdere duidelijke symptomen van het syndroom van Marfan.

In de groep *F* is de uitscheiding van hydroxyproline normaal te noemen, behalve bij vijf personen, en wel:

Fa1, een meisje van 6 jaar met een congenitale lensluxatie, die een uitscheiding had van 42,97 mg/24 uur en wier vader, Fa14, een normale uitscheiding had.

Fa6, een jongen van 14¹/₂ jaar met een congenitale lensluxatie, die een uitscheiding had van 74,14 mg/24 uur. Helaas hebben wij hier geen medewerking gekregen voor een verder familie-onderzoek.

Fa3, een meisje van 10 jaar met een familiale lensluxatie, die een uitscheiding had van 65,02 mg/24 uur. Zij was opvallend veel langer en slanker dan haar tweelingzuster Fa2, die een normale uitscheiding had (stamboom 25).

Fa9, een jongen van 18 jaar, die een uitscheiding had van 51,60 mg/24 uur en bij wie gedacht werd aan het syndroom van Marchesani. Hij had, evenals zijn zuster, die een normale uitscheiding had, geen enkele habitusafwijking van het syndroom van Marfan, doch juist de tegengestelde lichaamsbouw.

Fc11, een man van 31 jaar, die dus, evenals zijn dochter K8, een verhoogde uitscheiding (60,64 mg) had. Hij vertoonde duidelijk de habitusafwijkingen passend bij het syndroom van Marfan, doch had geen evidente cardiovasculaire afwijkingen of lensdislocaties. Wél had hij een retina laporina.

Opvallend is, dat dus al deze vijf patiënten oogafwijkingen hadden. Vast staat dat zij geen endocrine- of botafwijking hadden, die hun verhoogde hydroxyproline-uitscheiding verklaart, en slechts als zij en hun nakomelingschap verder vervolgd worden zou uit te maken zijn of dit toch gevallen van het syndroom van Marfan zijn.

In de groep *H*, waarin dus zijn samengevat de familieleden (Fam.) die op klinische gronden als normaal betiteld moesten worden, is de hydroxyproline-uitscheiding duidelijk verhoogd.

Statistisch ontstaat bij vergelijking van deze groep (Fam.) met de controles en met de patiënten van Marfan het volgende beeld (tabel 50):

Tabel 50 *Vergelijking van de hydroxyproline-uitscheiding bij de familieleden, de controles en de patiënten met het syndroom van Marfan*

Leeftijd	G	N	M	R	P		S
0-10	Fam. ♂	3	40,47	23	U1 = 1	0,03	+
	C ♂	6	22,94	22	U2 = 17		
	Fam. ♂	3	40,47	23	U1 = 25	T = 1,01	—
	M ♂	12	44,76	103	U2 = 11		
	Fam. ♀	4	54,09	22	U1 = 12	0,1	n.s.
	C ♀	3	24,62	6	U2 = 0		
	Fam. ♀	4	54,09	33	U1 = 13		groep te klein
	M ♀	9	42,14	38	U2 = 23		
0-18	Fam. ♂	5	62,23	92	T = 2,09	T = 0,512	+
	C ♂	19	33,64	208			
	Fam. ♂	5	62,23	77	U1 = 83		—
	M ♂	29	66,74	518	U2 = 62		
10-18	Fam. ♀	4	83,20	70	T = 2,57		+
	C ♀	17	33,01	161			
	Fam. ♀	4	83,20	37	U1 = 9		—
	M ♀	9	50,63	54	U2 = 27		
> 18	Fam. ♂	3	40,27	68	T = 1,81	T = 0,467	—
	C ♂	25	27,41	338			
	Fam. ♂	3	40,27	44	T = 0,467		—
	M ♂	22	39,14	281			
> 30	Fam. ♀	7	34,13	111	T = 0,12	T = 0,56	—
	C ♀	23	25,12	355			
	Fam. ♀	7	34,13	78	T = 0,56		—
	M ♀	20	28,77	290			

G = groep, N = aantal patiënten in die groep, M = groepsgemiddelde, R = ranggetallen, S = significantie, U, T en P zijn statistische begrippen.

Uit deze tabel blijkt dat

- de gemiddelden in de Fam. groep steeds hoger liggen dan bij de controles, zowel bij mannen als bij vrouwen;
- de verschillen tussen deze groepen tot de achttien jaar significant zijn en hierna kleiner worden;
- er tussen de groepen familieleden en Marfan patiënten geen significante verschillen bestaan, en dat beurtelings de uitscheiding hoger ligt bij de familieleden en bij de Marfan groep.

Dit is wel een zeer verrassende uitslag te noemen. Hoe zulks precies verklaard zou moeten worden is nog niet duidelijk, tenzij men al deze familieleden met een verhoogde hydroxyproline-uitscheiding tot de formes frustes van het syndroom van Marfan zou willen rekenen, hetgeen voorlopig nog wat ver gaat.

De duidelijk verhoogde uitscheiding van hydroxyproline bij familieleden van Marfan patiënten, die op klinische gronden niet als patiënten beschouwd mochten worden, schept een afstand tussen deze verhoogde hydroxyproline-

uitscheiding en het klinische beeld van het syndroom van Marfan. Anderzijds pleit het feit, dat wij bij ons onderzoek van allerlei groepen personen alleen een verhoogde hydroxyproline-uitscheiding vonden bij de patiënten met het syndroom van Marfan of hun familieleden, weer wél voor een samenhang tussen het syndroom van Marfan en deze verhoogde uitscheiding van hydroxyproline met de urine.

Men zou als hypothese kunnen denken aan een „inborn error of metabolisme”, die als één symptoom de verhoogde hydroxyproline-uitscheiding kan hebben en als een ander symptoom het klinische beeld van het syndroom van Marfan, hetgeen ook een verklaring zou vormen voor de normale hydroxyproline-uitscheiding bij sommige patiënten met het klinische beeld van het syndroom van Marfan. Beide symptomen zouden dan dus niet obligaat zijn, en het klinische beeld van het syndroom van Marfan zou niet veroorzaakt worden door de stoornis in de hydroxyproline (collageen-)stofwisseling.

Een verder uitgebreid onderzoek in deze lijkt zeker aangewezen, waarbij de hydroxyproline-uitscheiding bij een veel groter aantal van deze „normale” familieleden dient te worden nagegaan, en tevens of deze familieleden of hun kinderen in de toekomst geen klinische tekenen van het syndroom van Marfan gaan vertonen.

Uiteraard is het interessant om te weten of ten eerste de „normale” familieleden met een verhoogde uitscheiding van hydroxyproline stammen uit die families waar óók bij de patiënten van Marfan de hoogste uitscheiding gevonden werd, en ten tweede ook of er inderdaad sprake is van een familiair niveau van hydroxyproline-uitscheiding in deze stambomen.

Hierom hebben wij de hydroxyproline-uitscheiding nog per familie gezien en in tabel 51 gerangschikt naar leeftijd en geslacht.

Vóór een negatief antwoord op de eerste vraag pleiten de stambomen IV, V, VI en XXI, waar naast een niet of matig verhoogde uitscheiding bij de Marfan patiënten een opvallend hoge hydroxyproline gevonden wordt bij hun „normale” familieleden. Bij de stambomen I en VIII zijn er hoge uitscheidingen voor beide groepen.

Vóór een familiair bepaald uitscheidingspatroon zouden pleiten de stambomen I, VIII, XII, XXIX en XXX met een relatief hoge uitscheiding, en de stambomen IV, V en IX met een relatief lage uitscheiding.

Tégen zulk uitscheidingspatroon pleiten de normale uitscheiding van de twee jongste jongens in stamboom I en die van het jongste meisje in stamboom IV, en ook het beloop der uitscheiding in de stambomen VI en XXI.

Een definitief antwoord is op beide vragen niet te geven, doch de meeste gegevens pleiten voor een negatief antwoord op de eerste en voor een positief op de tweede vraag.

Tabel 51

ST IX				ST XII				ST XXI				ST XXIX				ST XXX			
L	M	L	V	L	M	L	V	L	M	L	V	L	M	L	V	L	M	L	V
				6	46,69 Ec 5			6	21,05 Ea 4	3	38,89 Ea 1	3	Ea 3			3	62,49 Ea 2	2	45,80 C 1
								8	31,41 A 2	9	81,84 H 12	9	40,49 Ea 5						
				12	67,47 Ec 15	13	70,60 Eb 1			11	98,48 H 16								
14	47,92 C 14																		
18	46,76 C 18			20	51,38 H 28	18	41,47 Ec 18							29	50,55 Ea 10				
23	39,62 C 38																		
		45	26,52 D 6			45	42,12 Ec 22												

C. Het hydroxyprolinegehalte van het serum (fig. 40)

Marfan-effect. Behalve bij de mannen van 18-40, lag overal de spiegel van het hydroxyproline in het serum bij de Marfan patiënten lager dan bij de controles, doch de verschillen waren slechts significant in de groep van 10-18 jaar, en wel vooral bij mannen.

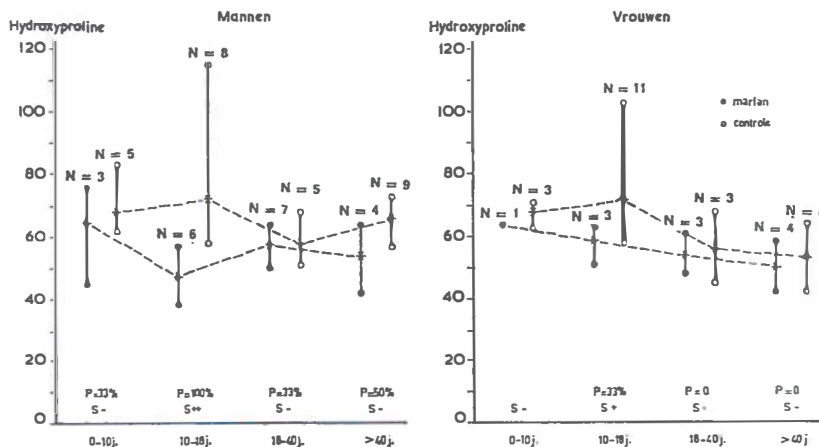


Fig. 40 Hydroxyproline in het serum bij Marfan en controles in y/ml

Sexe-effect. Dit was slechts significant in de controlegroep boven de 40 jaar, en wél ten gunste van de man. Opvallend waren de lage spiegels bij de jonge mannen in de Marfan groep.

Leeftijdeffect. Dit was nooit significant. Opvallend is de top op de leeftijd van 10-18 bij de controles van beide sexen, en het dal op de leeftijd van 10-18 bij de mannelijke Marfan patiënten.

Opmerkelijk is dus, dat de hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine het hoogst is, en tevens de serumspiegel van hydroxyproline het laagst, bij de mannelijke Marfan patiënten van 10-18 jaar.

Als men nu (tabel 52) de urine-uitscheidingen rangschikt van laag naar hoog bij de Marfan patiënten, en men zet hiernaast hun serumspiegel aan hydroxyproline, dan kan men zien dat bij de man een hoge urine-uitscheiding correleert met een lage serumspiegel, doch dat bij de vrouw de hoogten der beide uitkomsten meer parallel lopen.

De correlatie bij de man is significant ($P = 0,05$, $V_v = -0,47$) negatief volgens de rangcorrelatie naar Spierman, doch die bij de vrouw niet ($V_v = +0,2$).

Deze gegevens doen denken aan een *functiestoornis der niertubuli*. Wij vinden het te ver gaan om hierbij de recent gevonden nierafwijkingen bij het syndroom van Marfan als argument te gebruiken. Wél willen wij nog even aanhalen, dat bij de proeven van Keizer (288D, zie pag. 194) parathormoninjecties leidden tot een verhoging van de hydroxyproline-uitscheiding met de urine zonder dat

Tabel 52 Vergelijking van urine- en serumhydroxyproline per patiënt

Hydroxyproline			
Man		Vrouw	
Urine	Serum	Urine	Serum
23,13	76,2	18,98	54,4
29,06	63,8	26,16	65,0
31,40	61,2	26,52	42,0
31,72	41,6	26,98	45,7
42,00	72,1	33,05	48,6
43,34	48,6	41,34	50,8
47,92	43,0	41,47	61,0
51,88	64,4	41,65	63,7
56,50	58,8	42,12	59,0
56,50	50,0	52,70	50,8
67,47	55,0	70,60	60,0
72,51	45,3		
91,58	42,4		
126,65	37,5		
129,93	44,0		
145,77	57,2		

hierbij de serumspiegels van hydroxyproline veranderden. Dit zou erop wijzen dat parathormon de terugresorptie van hydroxyproline in de tubuli beïnvloedt.

Tevens wijzen we nog op de proeven van Schäfer en Scriver (490D, pag. 212), waarbij ook een verhoogde hydroxyproline-uitscheiding bij een normaal serum hydroxyproline gevonden wordt. In verband met deze proeven zou het interessant zijn te weten hoe de proline- en glycine-uitscheiding bij de Marfan patiënten is. De eerste zou volgens Lekieffre (314C, pag. 224) verhoogd zijn.

E. Bij de *aminozuur-elektroforese* bij vijf Marfan patiënten werden geen duidelijke afwijkingen in de andere aminozuren gezien.

D. *De bepalingmethode van Berry* is natuurlijk een grove methodiek, doch wij konden het niet geheel met Berenson eens zijn toen hij zei (79C), dat het negatief uitvallen van de reactie bij de Marfan patiënten, in tegenstelling tot een positiviteit bij de patiënten met de ziekte van Hurler, wel zou liggen aan het feit dat er bij Marfan minder MPS uitgescheiden worden. Bij het syndroom van

Hurler zou de uitscheiding van zure mucopolysacchariden tien maal of nog meer verhoogd zijn (pag. 188), en Berenson vond aanvankelijk bij Marfan een twintig- tot veertigvoudige verhoging. Later vond Berenson de uitscheiding van MPS bij het syndroom van Marfan slechts twee tot vier maal verhoogd (79P). De uitgescheiden MPS bij deze twee afwijkingen verschillen echter kwalitatief.

F. Dat het *neuraminezuurgehalte* in het serum normaal bleek, past goed bij het vinden van een niet afwijkend serumucoproteïdegehalte.

9. ENIGE SPECIALE PROEVEN EN BEPALINGEN

A. Bij een jongen van 21 jaar met het syndroom van Marfan en bij twee normale jonge mannen werd een belastingsproef gedaan met hydroxyproline en gelatine per os, met het volgende resultaat (tabel 53):

Tabel 53 Invloed van hydroxyproline en gelatine per os op urine- en serumhydroxyproline

		Patiënt		Controle I		Controle II		
	Urine HOPR	Urine	Serum	Urine	Serum	Urine	Serum	Serum
Hydroxyproline 6 gram per os om 8,30 uur	8-14 uur	29,16	64,4 y	20,13 mg	51,3	13,41	52,4	8.30 uur
	14-20 uur		68,4	8,95	82,1	18,13	63,7	9.30 uur
	20- 2 uur		68,9	7,10	63,6	13,59	52,5	10.30 uur
	2- 8 uur		64,8	2,80	62,3	6,61	45,0	11.30 uur
			79,7		62,3		45,8	12.30 uur
Gelatine 28 gram per os om 8,00 uur	8-14 uur	70,18	67,1 58,3	53,55	45,7	76,47	52,5	8.00 uur
	14-20 uur		85,5 79,6	12,64	59,2	7,44	60,1	10.00 uur
	20- 2 uur		74,3 73,8	12,07	54,2	8,73	55,9	12.30 uur
	2- 8 uur		78,3 73,8	4,74	53,2	9,66	49,1	14.00 uur
			73,4		49,2		50,0	16.00 uur
Basale 24-uurs uitscheiding		28,60 mg		32,49 mg		31,64 mg		

Er is inderdaad geen duidelijk verschil in reacties tussen de patiënt en de controles.

B. Bij een patiënt werd gedurende zes dagen 1 gram vitamine C gegeven en werden de serumucoproteïden op de dagen 1, 3 en 6 bepaald:

	E	T	KH
Dag 1	74,9	4,7	15,2
Dag 3	67,0	4,4	14,6
Dag 6	67,0	5,0	15,3

Wij vonden dus geen evidente daling.

C. Bij enige patiënten met endocrine of botziekten uit de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen werd de hydroxyproline-uitscheiding met de urine in mg per 24 uur bepaald, met het volgende resultaat, dat in overeenstemming is met de gegevens uit de literatuur (fig. 41).

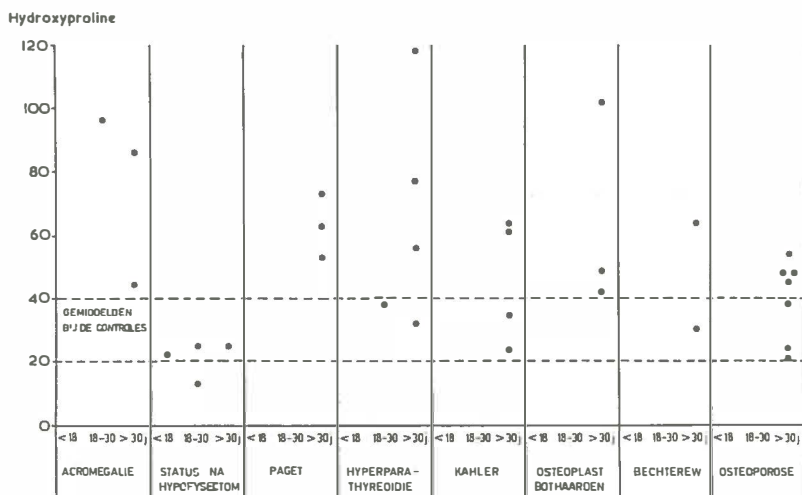


Fig. 41 Hydroxyproline-uitscheiding met de urine bij verschillende ziekten in mg/24 uur

10. ENIGE SPECIALE STATISTISCHE VERGELIJKINGEN

Deze hebben alle betrekking op de verhouding tussen de hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine en verschillende symptomen van het syndroom van Marfan. In een aantal gevallen valt een vergelijking nauwelijks te trekken, omdat het symptoom zo frequent was, dat te weinig patiënten het niet hadden.

A. Een vergelijking tussen de groep Marfan patiënten mét en die zónder *oogafwijkingen* (tabel 54) leert al uit de gemiddelden van de hydroxyproline-uitscheiding per groep, dat hier geen statistisch significante verschillen te verwachten zijn, en er valt zelfs geen constante tendens in één richting te zien.

B. Ook het al of niet stammen uit een *familie* met Marfan patiënten geeft geen significant verschil in de groepen voor wat betreft de hydroxyprolines (tabel 55).

C. Een vergelijking tussen de groep Marfan patiënten met en die zónder *cardiovasculaire afwijkingen* was niet mogelijk.

Tabel 54. Hydroxyproline in mg/24 uur

Vergelijking van de groepen Marfan patiënten met en zonder positieve oogafwijkingen

Leeftijd	Met		Zonder	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw
0-10 jaar.	31,41	66,50	42,00	29,36
	72,51	21,97	45,23	29,40
	60,50	45,80	22,13	<u>41,65</u>
	59,55	39,76	58,52	G <u>31,80</u>
	62,49	42,75	55,97	
	21,05	57,08	46,69	
	40,49	38,21	45,72	
	G 49,71 mg	<u>38,89</u>	G 45,18	
		G <u>43,87</u>		
10-18 jaar.	38,13	43,18	126,65	52,70
	51,08	48,14	54,61	70,60
	129,93	44,95	67,47	<u>52,13</u>
	79,63	47,38	33,05	G <u>58,54</u>
	145,77	55,27	G 70,45	
	109,69	53,43		
	100,85	41,34		
	69,86	44,72		
	68,86	20,79		
	93,90	<u>50,55</u>		
	35,55	G <u>44,98</u>		
	46,97			
	<u>101,80</u>			
	G <u>82,46</u>			
18-30 jaar.	43,05	20,79	56,86	41,47
	39,88	<u>50,55</u>	49,72	
	39,62	G <u>35,67</u>	G <u>53,28</u>	
	38,96			
	36,84			
	46,74			
	G <u>40,85</u>			
Boven 30 jaar.	43,34	20,90	31,40	26,52
	45,94	38,28	<u>25,29</u>	18,97
	59,55	34,16	G <u>28,35</u>	26,98
	37,58	38,36		16,59
	30,60	30,75		42,14
	29,06	25,35		<u>31,27</u>
	34,64	28,32		G <u>27,08</u>
	16,67	21,86		
	<u>31,72</u>	23,69		
	G <u>36,57</u>	32,07		
		30,33		
		29,67		
		20,18		
		<u>23,62</u>		
		G <u>28,40</u>		

Tabel 55 Hydroxyproline-uitscheiding in mg/24 uur
Vergelijking van de hydroxyproline-uitscheiding van Marfan patiënten
met en zonder één of meer positieve familieleden

Leeftijd	Met		Zonder	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw
0-10 jaar . .	31,41	66,50	60,50	39,78
	21,97	45,80	59,55	29,36
	72,51	42,75	G 60,03	G 34,57
	57,08	38,21		
	21,05	38,89		
	40,49	62,49		
	22,13	24,40		
	58,52	41,65		
	55,97	G 45,03		
	46,69			
	45,72			
	45,23			
	42,00			
	G 43,14			
10-18 jaar . .	38,13	44,95	51,08	52,70
	79,62	55,27	129,93	43,18
	145,77	41,34	100,85	48,14
	109,69	44,72	93,90	35,04
	68,86	70,60	G 93,94	47,38
	47,92	52,31	.	53,43
	35,55	G 51,53		G 46,65
	46,97			
	101,80			
	126,65			
	G 80,10			
18-30 jaar . .	39,62	20,79	43,05	
	36,84	50,55	39,88	
	46,74	41,47	38,96	
	49,72	G 37,60	56,86	
	54,61		G 44,69	
	67,47			
	33,05			
	G 46,86			
Boven 30 jaar .	45,94	20,90	18,97	43,34
	59,55	34,16	32,07	34,64
	37,58	38,36	30,33	G 38,99
	30,60	30,75	29,67	G 33,30
	29,06	25,35	31,72	
	16,67	21,86	20,18	
	31,40	23,69	23,62	
	25,29	26,52	26,98	
	G 34,51		16,59	
		G 26,55		

Een lijstje der gemiddelden uit de groep met de cardiovasculaire afwijkingen, met erachter de aantallen per groep, doet hier ook geen verschil van betekenis verwachten.

	Man	Vrouw
0-10 jaar	43,29 (3)	29,36 (1)
10-18 jaar		57,15 (3)
18-30 jaar	48,69 (3)	
ouder dan 30 jaar	33,34 (3)	23,37 (5)

D. De verschillende *habitusafwijkingen* hebben wij ook gezien en wij vonden voor geen enkele een statistisch significante samenhang met de hydroxyproline-uitscheiding. We zullen ons dus beperken tot enige korte opmerkingen:

a. *procentuele lengtetoeename*: lichte, doch inconstante verhoging der hydroxyprolines bij sterke lengtetoeename

b. *Verhouding van de absolute middenvinger- en armlengte*: geen samenhang met hydroxyproline-uitscheiding

c. Procentuele toename van de *absolute armlengte*: licht verband in positieve zin (hogere hydroxyprolinewaarden bij sterkere verlenging) doch inconstant en niet significant

d. Procentuele toename van de *absolute middenvingerlengte*: als c

e. *Gehemelte-afwijkingen*: geen enkel verband

f. *Oorafwijkingen*: geen enkel verband

g. *Sternumafwijkingen*: geen enkel verband

h. *Wervelkolomafwijkingen*: geen enkel verband

i. *Overbeweeglijke gewrichten*: vergelijking moeilijk te trekken, doch waarschijnlijk geen verband

j. *Onderontwikkelde spieren*: geen enkel verband

k. *Onderontwikkeling subcutaan vet*: vergelijking moeilijk te trekken, doch waarschijnlijk geen verband

l. *Maten*: geen enkel verband

m. *Hand- + middenvingerlengte*: licht positief verband tussen het toegenomen zijn tot positief, doch niet met de graad van positiviteit

n. *Habitusgetal*: licht positief verband met toename tot boven de 5, doch niet met de graad van deze toename

Samenvattend is er geen statistisch significant verband tussen de hydroxyproline-uitscheiding met de urine per 24 uur en de individuele symptomen van het syndroom van Marfan te vinden. Het verband dat er hier en daar is, is bovendien nog zwak en inconstant.

SAMENVATTING

In dit proefschrift werd een poging ondernomen om via een uitgebreide literatuurstudie en een eigen klinisch en biochemisch onderzoek te komen tot een beter inzicht in het syndroom van Marfan.

Na een historische inleiding werden het klinische beeld, de pathologisch-anatomische bevindingen en de hereditaire aspecten zo volledig mogelijk besproken. Vervolgens werden de aetiologie en de pathogenese in historische volgorde beschouwd, en de nadruk kwam daarbij te liggen op de moderne theorieën, die de oorsprong van het syndroom zoeken in een afwijking in een bepaalde bindweefselsoort of in de stofwisseling van het bindweefsel.

De bindweefselstofwisseling – een nog grotendeels onontgonnen gebied – is behandeld in een apart hoofdstuk, mede omdat het eigen biochemisch onderzoek dit gebied raakt.

Het eigen klinisch onderzoek omvat 247 personen.

Van dezen bleken, na een selectie volgens strenge normen, 122 patiënten met het syndroom van Marfan te zijn. De rest werd gevormd door hun familieleden en door personen bij wie aan de diagnose syndroom van Marfan gedacht was. Allen werden uitvoerig onderzocht, waarbij ook een aantal lichaamsmaten genomen werden om te zien of deze als diagnostisch hulpmiddel bruikbaar zouden blijken.

Als er meerdere patiënten in één familie voorkwamen, werd een stamboom opgesteld, en steeds werd gestreefd naar een zo volledig mogelijk familie-onderzoek.

Het belangrijkste biochemisch onderzoek werd verricht bij alle groepen.

Bij 71 Marfan patiënten en 80 controles werd het serum mucoproteïden-gehalte bepaald volgens Winzler.

Statistisch significante verschillen bleken er niet te zijn, en het neuraminezuurgehalte van het serum, dat bepaald werd bij drie ernstige patiënten, bleek ook normaal.

De hydroxyproline-uitscheiding met de 24-uurs urine bleek daarentegen, bij een bepaling bij 95 Marfan patiënten en 93 controles, statistisch significant verhoogd te zijn bij het syndroom van Marfan, en wel bij beide sexen en in alle leeftijdsgroepen, behalve bij vrouwen boven de 30 jaar.

Het bepalen van deze uitscheiding is dus een belangrijk hulpmiddel bij de diagnose van niet-familiaire gevallen, zonder ons in staat te stellen de diagnose „Marfan” bij de individuele patiënt te stellen of te verwerpen.

Er was een duidelijk effect op deze uitscheiding van de leeftijd bij de controles, en van sexe en leeftijd bij de Marfan patiënten. In de andere groepen

was de hydroxyproline-uitscheiding vrijwel steeds normaal. Alleen bleek zij bij de, op klinische gronden normaal genoemde, familieleden van de patiënten even sterk verhoogd als bij de patiënten zelf.

Het hydroxyprolinegehalte van het serum werd, evenals dat van de urine, bepaald volgens Neuman en Logan. Het werd onderzocht bij 27 Marfan patiënten en 52 controles, en het bleek bij Marfan verlaagd, hetgeen alleen significant was in de groep mannen van 10–18 jaar. Er bleek een significante negatieve correlatie met de hydroxyproline-uitscheiding in de urine te bestaan bij de mannelijke Marfan patiënten.

Over de mucopolysacchariden in serum en urine zijn de literatuurgegevens verdeeld. Wij zelf konden met de kwalitatieve test van Berry geen verhoogde uitscheiding ervan met de urine aantonen.

Voorlopig blijft dus de afwijking in urine- en serumhydroxyproline de enigste, voor ons zekere, biochemische afwijking bij het syndroom van Marfan. Het lage serumgehalte, in het bijzonder bij patiënten met een hoge uitscheiding in de urine, doet denken aan een tubulusfunctiestoornis.

De significant verhoogde uitscheiding van hydroxyproline bij de klinisch normale familieleden, en het ontbreken van enige correlatie tussen de verhoogde hydroxyproline-uitscheiding en enig klinisch symptoom bij de patiënten met het syndroom van Marfan, doen denken aan de mogelijkheid dat zowel de verhoogde hydroxyproline-uitscheiding met de urine als het klinische beeld van het syndroom van Marfan, niet obligate symptomen zijn van een „inborn error of metabolisme”, waarvan de juiste aard ons nog ontgaat, doch die wel in het bindweefsel gezocht moet worden.

SUMMARY

In this thesis an essay is undertaken, through extensive study of literature and through proper clinical and biochemical analysis, to achieve a better knowledge of the Marfan syndrome.

After a historical introduction, the clinical picture, the pathological results and hereditary aspects are examined as completely as possible. Besides the etiology and the pathogenesis are considered in historical chronology and with a special stress upon the modern theories, which search the origin of the syndrome in the deviation of a special kind of connective tissue or of the metabolism of the connective tissue.

The metabolism of the connective tissue, a hitherto rather unexplored field, is analysed in a chapter apart, because the proper biochemical analysis touches on it.

The proper clinical analysis includes 247 persons. After a close selection, 122 patients appeared to have the Marfan syndrome. The other 125 were relatives of the patients or persons who were suspected having the Marfan syndrome. All were carefully examined, and a number of corporal measures were taken to see if they could be used as a diagnostic means. A genealogical tree has been elaborated when our research concerned several patients of the same family, and we always strived for a complete family investigation.

The most important biochemical analyses were made on all the groups.

With 71 Marfan patients and 80 controls the content of serum mucoproteids was determined according to Winzler.

Significant statistical differences were not noticed and the content of neuraminic acid of the serum, determined in the case of three serious patients, appeared equally normal.

On the other hand, the 24-hours urinary excretion of hydroxyproline, determined with 95 patients and 93 controls, appeared to have increased significantly in the Marfan syndrome in both sexes and in all the groups, except with women beyond the thirties.

This determination of excretion of hydroxyproline is indeed an important aid to the diagnosis of unfamiliar cases; nevertheless it does not enable us to set or reject a Marfan diagnosis in the case of the individual patient.

There was a clear effect of age with the controls, and of age and sex with the Marfan patients. In the other groups the excretion of hydroxyproline was nearly always normal, but in the case of the relatives, clinically considered as

normal, it appeared to have increased at the same rate as with the patient himself.

The hydroxyproline content of the serum, as well as that of urine, was determined according to Neuman and Logan. It has been examined with 27 Marfan patients and 52 controls, and it seemed to have decreased in the case of Marfan.

This decrease was only significant in the male group from ten till eighteen years. A significant negative correlation appeared to exist with the excretion of hydroxyproline in the urine in the case of male Marfan patients.

The data of literature concerning the mucopolysaccharides in serum and urine are divided.

We ourselves could not demonstrate an increased urinary excretion with the qualitative test of Berry. For the time being, the increased urinary excretion and the lowered serum content of hydroxyproline remain for us the only genuine biochemical aberration in the case of the Marfan syndrome.

The low hydroxyproline content of serum, specially with patients with high excretion in urine, makes us think of a disturbance of tubular function.

The highly increased excretion of hydroxyproline with relatives who are clinically considered as normal, and the absence of any correlation between the increased excretion of hydroxyproline and any clinical symptom of the patients with the Marfan syndrome, raise the following hypothesis: both the increased urinary excretion of hydroxyproline and the clinical picture of the Marfan syndrome are not obligate symptoms of an inborn error of metabolism whose nature is not known yet, but which must be searched in the connective tissue.

RÉSUMÉ

Cette thèse a pour but d'obtenir une connaissance plus approfondie du syndrome de Marfan, et par une étude poussée de la littérature connue sur ce sujet et par un examen clinique et biochimique approprié.

Après une introduction historique, le tableau clinique, les résultats pathologiques et les aspects héréditaires ont été discutés de façon aussi complète que possible. L'étiologie et la pathogénèse sont considérées dans la chronologie historique, tout en mettant l'accent sur les théories modernes, qui cherchent l'origine du syndrome dans le dérangement d'une certaine espèce de tissu conjonctif ou dans le métabolisme du tissu conjonctif.

Le métabolisme du tissu conjonctif, domaine en grande partie encore inexploré, est traité dans un chapitre particulier, parce que l'examen biochimique proprement dit touche ce domaine.

L'examen clinique proprement dit a porté sur 247 personnes. Après sélection, opérée suivant des normes strictes, nous avons constaté que 122 d'entre elles présentaient le syndrome de Marfan. Les 125 autres étaient soit des membres de leur famille, soit des personnes soupçonnées d'être atteintes du syndrome de Marfan.

Toutes furent examinées minutieusement. Entr'autres, un certain nombre des mensurations corporelles furent faites pour voir si celles-ci pouvaient éventuellement être utilisées comme moyen diagnostique.

Quand il s'agissait de plusieurs malades d'une même famille, un arbre généalogique était dressé, et toujours je me suis efforcé de faire un examen familial approfondi.

Les examens biochimiques les plus importants furent effectués sur tous les groupes.

Chez 71 malades atteints du syndrome de Marfan et dans 80 contrôles, le taux des mucoprotéides du sérum fut déterminé suivant Winzler.

Des différences statistiques significatives ne furent guère constatées et le taux d'acide neuraminique du sérum trouvé chez trois malades graves, parût également normal.

Par contre, l'excrétion d'hydroxyproline dans l'urine de 24 heures déterminée auprès de 95 malades et 93 contrôles, parût avoir augmenté de façon significative, dans le syndrome de Marfan, chez les deux sexes et dans tous les groupes d'âge, sauf chez les femmes de plus de 30 ans.

Cette détermination d'hydroxyproline est donc d'une aide importante pour le diagnostic chez les cas pas familiaux, sans néanmoins nous mettre à même

d'établir ou de rejeter une diagnose de Marfan chez le malade individuel. Il y avait une influence nette d'âge chez les contrôles, et de sexe et d'âge chez les malades présentant le syndrome de Marfan.

Dans les autres groupes l'excrétion d'hydroxyproline était presque toujours normale; seulement chez les membres de la famille des malades cliniquement considérés comme normaux, elle parût avoir augmenté aussi fortement que chez les malades mêmes.

Le taux d'hydroxyproline du sérum, comme cel de l'urine, était déterminé suivant Neuman et Logan.

Il fut recherché chez 27 malades présentant le syndrome de Marfan et 52 contrôles, et il se montra diminué chez les Marfans, et c'était seulement significatif dans le groupe d'hommes de 10 à 18 ans.

Une corrélation négative significative avec l'excrétion d'hydroxyproline dans l'urine parût exister chez les malades présentant le syndrome de Marfan du sexe masculin.

Les données de la littérature en ce qui concerne les muco-polysacchari des dans le sérum et l'urine sont partagées. Il nous était impossible de mettre en évidence une excrétion accrue des mucopolisaccharides dans l'urine avec le test qualitatif de Berry.

Provisoirement donc, l'écart dans les taux d'hydroxyproline de l'urine et du sérum reste, à notre avis, la seule anomalie biochimique certaine dans le syndrome de Marfan.

Le taux moins élevé d'hydroxyproline dans le sérum, en particulier chez les patients avec une haute excrétion dans l'urine, fait penser à un dérangement de la fonction tubulaire.

L'augmentation significative de l'excrétion d'hydroxyproline chez les membres de la famille, cliniquement considérés comme normaux, ainsi que le manque de toute corrélation entre cette excrétion d'hydroxyproline augmentée et aucun symptôme clinique chez les malades ayant le syndrome de Marfan, font penser à la possibilité suivante: aussi bien l'excrétion augmentée d'hydroxyproline dans l'urine que le tableau clinique du syndrome de Marfan, sont des symptômes pas obligatoires d'un défaut inné du métabolisme, dont le caractère exact nous échappe encore, mais qui doit être cherché dans le tissu conjonctif.

LITERATUUR

1. ABELSDORFF, G., *Arachnodactylie und Linsenluxation*. Klin. Mbl. Augenheilk. **89** : 836, 1932.
2. ABRAHAM, A. S., ATKINSON, M. e.a., *Fallot's tetralogy with some features of Marfan's syndrome and survival to 58 years*. Brit. Heart J. **23**,1 : 110, 1961.
3. ABRAMSON, J. and TENNEY, B., *Aneurysma Dissecans in Pregnancy*. New Engl. J. Med. **253** : 279, 1955.
4. ACHARD, M. C. H., *Arachnodactylie*. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **19** : 834, 1902.
- 4a. D'ALLAINES, C., DURAND, M. e.a., *Anévrysme d'un sinus de Valsalva développé et rompu dans l'artère pulmonaire*. Arch. des mal. du cœur **57**,1 : 20, 1964.
5. AMROMIN, G. D. and SLICHTER, J., *Medianecrosis of the aorta*. Arch. Path. **46** : 380, 1948.
6. AMSLER, M., *Une famille de cristallins ectopiques*. Arch. Ophtal., Paris, **51** : 475, 1934.
7. AMSLER, M., *Une famille de cristallins ectopiques*. Bull. Soc. franç. Ophtal. **47** : 181, 1934.
8. AMUNDSEN, P. and HOLTER, I., *Cardiovascular changes in dystrophia mesodermalis congenita Marfan*. Acta Radiol., Stockholm, **45** : 365, 1956.
9. ANDERSON, M. and PRATT THOMAS, H. R., *Marfan's syndrome*. Amer. Heart J. **46** : 911, 1953.
10. ANGELMAN, A., *Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormalities in an infant*. Brit. med. J. 29-4-1961, p. 1212.
11. APERT, E., *Les formes frustes du syndrome dolichosténomélique de Marfan*. Nourisson, **26** : 1, 1938.
12. ARBENZ, J., *Einige neue Zürcher Fälle vom Marfanschen syndromenkomplex*. Klin. Mbl. Augenheilk. **110** : 216, 1944.
13. AREY, L. B., *Development Anatomy*. Saunders, 1947.
14. ASBOE-HANSEN, G., *Seminar of connective tissue*. Amer. J. Med. **470** : March 1959.
15. ATTA, A. G., CAMBDEN, M. J., *Marfan's syndrome and dissecting aneurysma aortae*. Arch. intern. Med. **108** : 781, 1961.
16. AUSTIN, M. and SCHAEFFER, R., *Marfan's syndrome with unusual blood vessel manifestations*. A.M.A. Arch. Path. **64** : 205, 1957.
17. AUW-YANG-SIEN, *Spherical lenses in cases of arachnodactyly*. Ophthalmologica, **119** : 184, 1950.
18. APERT, A. M. A. et BAILLET, *Athérome généralisé de l'artère pulmonaire et ses branches en coïncidence avec une béance du trou de Botal chez une fille de treize ans*. Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris, **76** : 690, 1931.
19. ASPERGER, H. and CECCHINI, *Über einen Fall von Marfan kombiniert mit Lightwood syndrom*. Wien. Klin. Wshr. **71** : 926, 1959.
21. BACCHUS, H., *A quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan syndrome*. Amer. J. Med. Nov. 1958, p. 744.
22. BACCHUS, H., *Serum mucoid and acid mucopolysaccharide in Marfan's syndrome*. J. Lab. clin. Med. **55** : 221, 1960.
23. BAER, R., TAUSSIG, H. e.a., *Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with Arachnodactyly*. Bull. Johns Hopk. Hosp. **72** : 309, 1943.
24. BAER, R., *The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysm*. Amer. Heart J. **35** : 198, 1948.
25. BAHNSON, H. T. and SPENCER, F. C., *Excision of an aneurysm of the aorta ascendens with prosthetic replacement during cardiopulmonary bypass*. Ann. Surg. **151** : 879, 1960.

26. BAKER, C. B., WILSON, J. K. e.a., *Marfan's syndrome. A successful graft.* Can. J. Surg. **1** : 371, 1958.
27. BAKER, G. H. and KIDD, B. S., *Saccular aneurysm of the ascending aorta.* Brit. med. J. **22,3** : 437, 1960.
28. BAKKER, C., *De lens bij Arachnodactylie.* Ned. T. Geneesk. **4642** : 546, 1933.
29. BAKKER, C., *Die Linse bei Arachnodactylie; Arachnodactylie und Linsenluxation.* Arch. Augenheilk. **109** : 353, 1935.
30. BAKKER, C., *Le cristallin dans l'Arachnodactylie.* Ann. Ocul. Paris, **174** : 694, 1937.
31. BOYER, B. E. and MARTIN, M. M., *Marfan's syndrome with giant bone cyst of the mandibula and multiple basal cell carcinomata.* Plast. reconstr. Surg. **22,3** : 257, 1958.
32. BAUER, J., *Marfan's syndrome in the adult.* Arch. intern. Med. **81** : 239, 1948.
33. BEAN, W. B. and MOHAUPT, F., *Rupture of the Aortic Valve.* J. amer. med. Ass. **150** : 92, 1952.
34. BEAN, W. B., PONSETTI, I. V., *Dissecting aneurysm produced by diet.* Circulation. **12** : 185, 1955.
35. BECKER, L., *Linsenektopie in erster, zweiter und dritter Generation.* Klin. Mbl. Augenheilk. **94** : 547, 1935.
36. BELLAVIA, M., *Contributo allo studio della sindrome di Marfan.* G. ital. Oftal. **8** : 391, 1955.
37. BENGISIO, N., *Le syndrome de Marfan à propos de trois cas.* Bull. Soc. Ophtal. franç. **70** : 196, 1957.
38. BERENSON, G. S. and SERRA, M. T., *Mucopolysaccharides in urine of patients with Marfan's syndrome.* Fed. Proc. **18** : 190, 1959.
39. BERGSTRAND, C. G., *Arachnodactylia: Pathological Anatomy in connection with a case.* Acta paediat. Uppsala. **30** : 345, 1942.
40. BERTRAND, I., WEILL, J., e.a., *Histopathologie du cerveau et des globes oculaires dans un cas d'Arachnodactylie.* Rev. Neurol. **92** : 137, 1955.
41. BERRY, H. K. and SPINANGER, J., *A paper spot test useful in the study of the Hurler syndrome.* J. Lab. clin. Med. **55,1** : 137, 1960.
42. BETETTO, G., *La sindrome di Marfan.* Acta genet. **8** : 215, 1959.
43. BINGLE, J., *Marfan's syndrome.* Brit. med. J. **629** : 1957.
44. BINION, J., *Marfan's syndrome.* Amer. Practit. **5** : 135, 1954.
45. BISERTE, G., BRETON, A. et FONTAINE, G., *Etude analytique des acides aminés urinaires dans le rachitisme commun de l'enfance.* Arch. franç. Pédiat. **1** : 12, 1955.
46. BLACK, H., LANDY, L. H., *Marfan's syndrome, 5 cases in 1 family.* Amer. J. Dis. Child. **89** : 414, 1955.
48. BOLLET, A. J., SERAYDARION, M., e.a. *Acid mucopolysaccharides in normal serum.* J. clin. Invest. **36** : 1328, 1957.
49. BOLOGNANI, L., *Hexosamine and hydroxyproline content of fracture callus in normal and aminoacetonitrile treated rats.* Proc. Soc. exp. Biol. **108,1** : 77, 1961.
50. BOLOGNANI, L., *Decrease in sialic acid in epiphyseal plates of aminoacetonitrile treated rabbits.* Proc. Soc. exp. Biol. **108,1** : 111, 1961.
51. BONNET, P. et BLANC, H., *Dolichosténomélie infantile (Maladie de Marfan).* Ann. Oculist. **180** : 246, 1947.
52. BONTE, D., *Het mucoproteïdegehalte van het serum bij normale en path. toestanden.* Proefschrift Amsterdam, 1960.
53. BOOTH, C. C., LOUGHBRIDGE, L. W., *Arachnodactyly and congenital lesions of the urinary tract.* Brit. med. J. **5036** : 80, 1957.
54. BÖRGER, F., *Über zwei Fälle von Arachnodactylie.* Z. Kinderheilk. **12** : 161, 1949.
55. BOWERS, D., *Marfan's syndrome and the Weill-Marchesani syndrome in a family.* Ann. intern. Med. **51** : 1049, 1959.
- 55a. BERENSON, G. S., *Studies of „ground substance” of the vessel wall.* Journal of Atherosclerosis research. **1** : 386, 1961.

56. BOWERS, D., *An Elektrocardiographic pattern associated with mitral valve deformity in Marfan's syndrome.* Circulation, Sept. 30 : 881, 1961.
57. BRAUNSTEIN, H., *Histochemical study of the adult aorta.* Amer. Arch. Path. 69 : 617, 1960.
58. BRETON, A., DUPUIS, C. e.a., *Un cas d'anévrisme du sinus Valsalva: manifestation cardiaque d'une maladie de Marfan.* Pédiatrie, 14 : 409, 1959.
59. BRETON, A., FRANÇOIS, P., e.a. *Syndrome de Marfan et cardiopathie.* Sem. Hôp. Paris, 37 : 1715, 1961.
60. BRETON, A., FRANÇOIS, P. e.a., *Cardiopathies et le syndrome de Marfan.* Arch. Mal. Coeur. 54,8 : 900, 1961.
61. BRIDGEN, *Uncommon myocardial disease.* Lancet 2 : 1179 en 1242, 1957.
62. Brit. med. J. 5101 : 903, 1958.
63. Brit. med. J., *Marfan's syndrome.* Clinopath. confer. Sept. 30 : 881, 1961.
64. Brit. med. J., 17-6-1961, p. 1747. *Chromosome abnormalities and congenital malformations of the heart.*
65. BROCK, J., *Weitere beitrage über die Arachnodaktylie.* Z. Kinderheilk. 47 : 702, 1929.
66. BRONSON, E., SUTHERLAND, G. A., *Ruptured aortic aneurysm in childhood.* Brit. J. Child. Dis. 15 : 241, 1918.
67. BROWN, A. and COOK, D., *Cardioresp. studies in pre- and postop. funnel chest.* Dis. Chest. 20 : 378, 1951.
68. BUCHEM, F. L. P. VAN, *Cardiovascular disease in arachnodactyly.* Acta med. scand. 61,3 : 197, 1958.
69. BUCHEM, F. L. P. VAN, *Cardiovasculaire afwijkingen bij arachnodactylie.* Ned. T. Geneesk. 102,19 : 893, 1958.
70. BUCHEM, F. L. P. VAN, *The Arachnodactyly heart.* Circulation, 20 : 88, 1959.
71. BUECKLERS, M., *Ectopia lentis und Marfanscher Symptomen Komplex.* Klin. Mbl. Augenheilk. 94 : 109, 1935.
72. BUECKLERS, M., *Über den Marfanschen Symptomen Komplex.* Münch. med. Wschr. : 1385, 1935.
73. BUECKLERS, M., *Zur Vererbung der Ectopia lentis bei Arachnodaktylie.* Klin. Mbl. Augenheilk. 140 : 777, 1938.
74. BUNTING, C. H. and BUNTING, H., *Acid mucopolysaccharides of the aorta.* A.M.A. Arch. Path. 55,4 : 257, 1953.
75. BURCH, F., *Association of Ectopia lentis with Arachnodactyly.* Arch. Ophthal. 15 : 645, 1936.
76. BURRY, A. F., *Supraaortic stenosis with Marfan's syndrome.* Brit. Heart J. 20,1 : 143, 1958.
77. BAKEY, M. E. DE, COOLEY, D. A., e.a., *Surgical correction of dissecting aneurysm aortae.* Ann. Surg. 142 : 586, 1955.
78. BLOOR, K., DOUGLAS, W. K. e.a., *Successful repair of ruptured aneurysm of the aortic sinus.* Thorax, 17,2 : 146, 1962.
79. BURIAN, H. M., VAN NOORDEN, K. G. e.a., *Chamber angle anomalies in systemic connective tissue disorders.* Arch. Ophthal. 64,5 : 671, 1960.
- 79b. BECKER, J. M., and SCHNEIDER, K. M., *Surgical treatment of pecten excavatus.* J. amer. med. Ass. 180,1 : 22, 1962.
- 79c. BERENSON, G. S., *Personal communication.* 1962.
- 79d. BERENSON, G. S., *Studies of groundsubstance of the vessel wall with an aberration in atherosclerosis and related diseases.* J. Atherosclerosis Research, 1 : 386, 1961.
- 79e. BANFIELD, W., *Effect of the growth hormone on acetic acid extractable collagen of hamster skin.* Proc. Soc. exp. Biol. 97 : 309, 1958.
- 79f. BIGGER, I. A., *The treatment of pecten excavatus or funnel chest.* Amer. Surgeon, 18 : 1071, 1952.

- 79g. BLANCHARD, R. I., DAVITT, A. e.a., *Cardiovascular surgery in Marfan's syndrome*. Surgery, **158**, 6 : 991, 1963.
- 79h. BENOIT, F., THEIL, G. B. e.a., *Hydroxyproline excretion in endocrine disease*. Metabolism, **12**, 12 : 1072, 1963.
- 79i. BAVETTA, L. A., BEKHOR, I. e.a., *Effect of hormone administration on collagen biosynthesis in the rat*. Proc. Soc. exp. Biol. **110**, 2 : 294, 1962.
- 79j. BOSSERS, G. TH. M., Orthopaedisch Chirurg, Nijmegen. Persoonlijke mededeling 1964.
- 79k. BROGLIE, *VSD bij Marfan syndroom*. Bull. Soc. Ital. Card. **6** : 17, 1961.
- 79l. BOLANDE, R. P., *The nature of the connective tissue abiotrophy in the Marfan syndrome*. Lab. Invest. **12** : 1087, 1963.
- 79m. BURIAN, M., ALLEN, L., *Histological study on the chamber angle of patients with Marfan's syndrome*. Arch. Ophthal. **31** : 323, 1961.
- 79n. BUCHEM, F. S. P. VAN, NIEVEEN, J., MARRING, W. en SLIKKE, L. B. VAN DE, *Idiopathic dilatation of the pulmonary artery*, Diss. Chest, **28** : 326, 1955.
- 79o. BROCK, J., *Biologischen Daten für den Kinderarzt*. Band II, 1954.
- 79p. BERENSON, G. S. and DALFERES, E., *Urinary excretion of mucopolysaccharides in normal individuals and in the Marfan syndrome*. Biochim. Biophys. Acta, **101** : 183, 1965.
80. CALMETTES, L., DEODATI, F., *Syndrome de Marfan et malformations mandibulo-faciales*. Rev. Oto-Neuro-Ophtal. **26**, 8 : 499, 1954.
81. CALMETTES, L., DEODATI, F., *Syndrome de Marfan et malformations mandibulo-faciales*. Rev. Oto-Neuro-Ophtal. **27**, 8 : 1955.
82. CALMETTES, L., *Une famille avec le syndrome de Marfan*. Arch. Ophtal. **16**, 4 : 416, 1956.
83. CALOGERO, V. N., *Contributo allo studio della sindrome di Marfan*. Boll. Ocul. **15** : 847, 1936. Ref. Zbl. Augenheilk. **37** : 551, 1937.
84. CAMPBELL, M. and TURNER-WARWICK, M., *Two more families with cardiomegaly*. Brit. Heart J. **18** : 393, 1956.
85. CAPOTORTI, L. G., BENEDETTI, R. DE, RIZZO, P., *Contributo allo studio dell'ereditarietà della sindrome di Marfan*. Acta genet. **8** : 455, 1959.
86. CARPENT, G., ENDERLÉ, J. e.a., *Syndrome de Marfan et anévrysme disséquant de l'aorte thoracique*. Acta cardiol. **11** : 384, 1956.
87. CARTELLIERI, A., KLEINSORGE, H., *Arachnodaktylie mit osteogenesis imperfecta*. Nervenarzt, **24** : 376, 1953.
88. CASSADY, J. V. and MCFARLAND, C. B., *Arachnodaktyly associated with ectopia lentis. Report of a case with pigmentation of the cornea*. Amer. J. Ophthal. **30** : 469, 1947.
89. CASTLEMAN, *Case record 43011*. New Engl. J. Med. **256** : 30, 1957.
90. CASTELLANI, A. A. and CASTELLANI-BISI, C., *A decrease in hexosamine content of epiphyseal plates in experimental lathyrism*. Proc. Soc. exp. Biol. **98** : 318, 1958.
91. CHARAMIS, B., *Le syndrome de Marfan*. Bull. Soc. Hellén. D'Ophtalm. **40**, 1937. Ref. Arch. Ophtal., **182** : 1067, 1937.
92. CHOYCE, D. P., *Anterior dislocation of the lens in Marfan's syndrome*. Brit. J. Ophthal. **41** : 446, 1957.
93. CHURCHILL, D. W., GELFANT, S., *Alterations in the polysaccharides and elastic fibres in the aortas of rats, fed toxic lathyrus factor*. Lab. Invest. **4** : 1, 1955.
94. CLAYTON, R., *The natural history of syphilitic aortitis*. Amer. Heart J. **43** : 321, 1956.
95. CLAPP, C. A., *Report of a family with ectopia lentis*. Amer. J. Ophthal. **27** : 738, 1944.
96. COCKAYNE, E., *Arachnodaktyly with congenital heart disease*. Brit. J. Child. Dis., **35** : 281, 1938.
97. COFFEY, J. H., BARKER, D. E. e.a., *Dissecting aneurysm with Marfan's syndrome*. Texas St. J. Med. **51** : 79, 1955.
98. CONNOLLY, J. E., *Diagnosis and treatment of thoracic aneurysms*. J. amer. med. Ass. **179**, 8 : 625, 1962.

99. COPPEZ, H., *Un cas solitaire du syndrome de Marfan*. Soc. Belg. d'Ophtalm. 67 : 102, 1933.
Ref. Arch. d'Ophtal. 252, 1934.
100. McCracken, A. W., STOKER, D. T., *Fatal spontaneous rupture of an aortic aneurysm in a young adult*. Thorax, 16,2 : 167, 1961.
101. CRACKER, W. D., SABIN, S. and THOMAS, W. C., *Coronary aneurysm*. Amer. J. Path. 33 : 819, 1957.
102. CREMIEUX, A. et ALLEIX, J., *Dolichosténomélie de Marfan et troubles caractériels*. Ann. Méd. Psychol., Paris, 116,1 : 308, 1958.
103. CUSTODIS, *Linsenectomie und arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. 89 : 827, 1932.
104. CARROL, F. D., *Marfan's syndrome* (in aansluiting op het artikel Lloyd). Arch. Ophthal. 40 : 568, 1948.
- 104a. CELLINA, M., *Medianecrosis disseminata aortae*. Virchows Arch. Path. anat. 280 : 65, 1931.
- 104b. CARRAN, A., *Sur la dolichosténomélie*. Nourisson 17 : 82, 1929.
- 104c. CURSCHMANN, H., *Über erbliche Arachnodaktylie*. Nervenarzt, 9 : 624, 1936.
- 104d. CAMERON, J. M., PIRIE, T. G. e.a., *Protective action of certain hormones and vitamins against lathyrogenic drugs*. Brit. J. exp. Path. 43 : 496, 1962.
- 104e. CARNES, W. H., SCHIELDS, G., S. e.a., *Vascular lesions in copper deficient swine*. Fed. Proc. 20 : 118, 1961.
- 104f. CLUNIE, G. and MASON, J., *Visceral diverticula and the Marfan syndrome*. Brit. J. Surg. 50,219 : 51, 1962.
- 104g. CHILDERS, R. W. and CREA, P., *Absence of a pulmonary valve. A case occurring in the Marfan syndrome*. Circulation, 29 : 598, 1964.
106. DAS GUPTA, B. K. and BASU, R. K., *Bilateral dislocation of the lens under complete voluntary control in Marfan's syndrome with cardiovascular anomaly*. Brit. J. Ophthal. 39 : 566, 1955.
107. DASLER, W., *Partial protection against odoratism by diets high in gelatin and casein*. Proc. Soc. exp. Biol. 85 : 485, 1954.
108. DASLER, W., *Protective action of glutamine, cysteine and other substances against exp. Lathyrism in the rat*. Proc. Soc. exp. Biol. 91 : 554, 1956.
109. DASLER, W., STONER, R. E., *Effect of osteolathyrism on soluble collagen fractions of rat connective tissues*. Metabolism. 9,2 : 883, 1961.
110. DAVENPORT, R. C., *A family showing arachnodactyly with colobomata of lenses and choreoideae*. Proc. Roy. Soc. Med. 40 : 821, 1947.
111. DAVIES, D. H., *Idiopathic cystic medianecrosis of the aorta*. Brit. Heart J. 3 : 166, 1941.
112. DAVIES, J. H., BENSON, J. W. e.a., *Thoracoabdominal aneurysm involving celiac, sup. mesent. and renal artery, successfully treated with nylon graft*. Arch. Surg. 75 : 871, 1957.
113. DEJEAN, CH., VIALLEFONT, H., *Syndrome de Marfan associé à une rétinite pigmentaire d'un côté et à décollement de la rétine de l'autre*. Rev. Oto-Neuro-Ophtal. 28,6 : 343, 1957.
114. O'DELL, B. L., HARDWICK, B. C. e.a., *Connective tissue defect in the chick resulting from copper deficiency*. Proc. Soc. exp. Biol. 108,2 : 402, 1961.
115. DENT, C. E., *Foreword to Symposium of inborn errors of metabolism*. Amer. J. Med. 22 : 671, 1957.
116. DÉROT, M., RATHÉRY, M. e.a., *D'un cas d'arachnodactylie associé à un diabète*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. 73 : 1044, 1957.
117. DETHILL, P., MINGASSON, *Dolichosténomélie avec maladie de Crouzon. Evolution rapidement mortelle*. Arch. franç. Péd. 16 : 1361, 1959.
118. DEUTSCH, S. G., *A case of arachnodactyly with dislocated lenses*. Amer. J. Ophthal. 25 : 1102, 1942.

119. DEXTER, M. W. A., LAWTON, A. H. e.a., *Marfan's syndrome with aortic thrombosis*. Arch. intern. Med. **99** : 485, 1957.
120. DIETHELM, W., *Über ectopia lentis ohne arachnodactylie und ihre beziehungen zur ectopia lentis et pupillae*. Ophthal. **114** : 16, 1947.
121. DIMOND, E. and LARSEN, D., *Posttraumatic aortic insufficiency in Marfan's syndrome*. New Engl. J. Med. **256** : 8, 3 jan. 1957.
122. DOLLFUS, M. et TRETEAU, H., *Un cas de dolichosténomélie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **43** : 419, 1939.
123. DOR, L., *Arachnodactylie et ectopie cristallienne*. Arch. Ophtal. **49** : 398, 1932.
124. DORELLO, U., *Ectopia lentis monolaterale nel sindrome di Marfan*. G. ital. Oftal. **8** : 113, 1955.
125. DORRANCE, T., *Arachnodactyly*. J. Pediat. **31** : 679, 1947.
126. DOTTER, C. T., NELSON, R. e.a., *Impending aortic rupture*. New Engl. J. Med. **265,5** : 214, 1961.
127. DRACONTAIDIS, C., *Sur un cas d'arachnodactylie avec luxation congénitale des cristallins*. Bull. Soc. Hellen. Ophtal. **19**, 1937. Ref. Arch. Ophtal. **213** : 1062, 1938.
128. DRESSLER, W. and ROESLER, H., *Electrocardiographic changes in funnel chest*. Amer. Heart J. **40** : 877, 1950.
129. DÜX, A. und HILGER, H. H., *Zum Marfan Syndrom*. Z. Kreisl. Forsch. **50** : 492, 1961.
130. DVORAK-THEOBALD, G., *Histologic eye findings in arachnodactyly*. Amer. J. Ophthal. **24** : 1132, 1941.
131. DENIE, J. J. and VERHEUGT, A., *Supravalvular aortic stenosis*. Circulation. **18** : 902, 1958.
132. DUPÉRIE, R. et DUBOURG, E., *Sur un cas de dolichosténomélie*. J. Méd. Bordeaux. **17** : 43, 1924.
133. DAUGHADAY, W. H. and KOZAK MARIZ I., *Conversion of proline U-C¹⁴ to labeled hydroxyproline by rat cartilage in vitro: Effect of hypophysectomy, growth hormone and cortisol*. J. clin. Invest. **41** : 1353, 1962.
- 133a. DASTUR, D. and IYER, C., *Lathyrisms versus odoratism*. Nutr. Rev. **17,20** : 33, 1959.
- 133b. DORFMAN, A., *Studies on the biochemistry of connective tissues*. Pediatrics. **22** : 576, 1958.
- 133c. DELAAGE, M., TORRESANI, J. e.a., *Anévrysme disséquant chez un homme de 23 ans. Maladie de Marfan*. Arch. Mal. Coeur. **50,4** : 1054, 1957.
- 133d. DAX, E. C., *Arachnodactyly*. J. Med. Sci. **87** : 434, 1941.
- 133e. DEKKING, H. M., *Tropical nutritional amblyopia*. Ophthalmologica. **113** : 65, 1947.
- 133f. DEKKING, H. M., *Persoonlijke mededeling*, 1962.
- 133g. DAUGHADAY, W. H. and MARIZ, I. K., *The formation of free hydroxyproline by cartilage*. J. clin. Invest. **41** : 1355, 1962.
- 133h. DULL, T. A., CAUSING, L. e.a., *Urinary total hydroxyproline as an index of connective tissue turnover in bone*. J. clin. Invest. **41** : 1355, 1962.
134. EDEIKEN, J. and WOLFARTH, C., *The heart in funnel chest*. Amer. J. Med. Sci. **445**, 1932.
135. ELLIS, R. W. B., *Congenital dilatation of the aorta in Marfan's syndrome*. Arch. Dis. Childh. **15** : 267, 1940.
136. ELSTER, *Cardiac hypertrophy and insufficiency of unknown etiol.* Amer. J. Med. **18** : 900, 1955.
137. ENGEL, M. B., *Mobilisation of mucoprotein by parathyroid extract*. Arch. Path. **53** : 339, 1952.
138. ENZIGER, F. M. and WARNER, E. D., *Experimental lathyrisms. Effect of aminoacetone nitrile on connective tissue formation in adult rats*. A.M.A. Arch. Path. **69,107** : 333, 1960.
139. ERDHEIM, J., *Medianecrosis aortae idiopathica cystica*. Virchows Arch. anat. **273** : 454, 1929.
140. ERDHEIM, J., *Medianecrosis aortae idiopathica cystica*. J. Path. Anat. **276** : 187, 1930.

141. ETTER, L. E. and GLOVER, L. J., *Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta*. J. amer. med. Ass. **123** : 88, 1943.
142. EVANS, W., *The heart in sternal depression*. Brit. Heart J. **8** : 162, 1945.
143. EVANS, W., *Familial cardiomegaly*. Brit. Heart J. **11** : 68, 1949.
144. EVANS, W., *Obscure cardiopathy*. Brit. Heart J. **19** : 164, 1957.
145. EVENSBERG, *Marfan's syndrome, associated with hearing defect*. Acta paediat. Uppsala, **481** : 77, jan. 1959.
- 146a. ELDRIDGE, R., *The metacarpal index. A useful aid in the diagnosis of the Marfan syndrome*. Arch. intern. Med. **13,2** : 248, 1964.
- 146b. ECKHARDT, J. W., *Pectus excavatus*. Proefschrift Groningen, 1964.
147. FABRE, J. R., VEYRAT, R. e.a., *Syndrome de Marfan avec anévrysme et coarctation de l'aorte*. Schweiz. Med. Wschr. **49** : 87, 1957.
148. FABRICIUS, J. and DAVIDSON, H., *Cardiac function in funnel chest*. Danish Med. Bull. **4** : 251, 1957.
149. FAHEY, J. J., *Muscular and skeletal changes in arachnodactyly*. Arch. Surg. **39** : 741, 1939.
150. FAIVRE, G., GILGENKRANTZ, J. M. e.a., *A propos de la rupture des anévrysmes du sinus Valsalva*. Sem. Hôp. Paris. **38,73** : 1426, 1962.
151. FAY, J. E., HORLICK, L. e.a., *A case of Marfan's syndrome with an aneurysm at the ascending aorta*. Canad. Med. Ass. J. **578,1** : 862, 1958.
152. FALDI, S., *Sindrome di Marfan*. G. ital. Oftal. **3** : 38, 1950.
Ref. Arch. Ofthal. **10** : 561, 1950.
153. FAST, G., *Arachnodactylie; dystrophia mesodermalis et ectopia lentis cong.* Geneesk. T. Ned. Indië. **74** : 539, 1934.
154. FERGUSON, M. J. and CLEMENTE, A. R., *Rupture and dissection of the aorta in Marfan's syndrome*. Amer. J. Cardiol. **4** : 543, 1959.
155. FERGUSON-SMITH, M. A. and JOHNSTON, A. W., *Chromosome abnormalities in certain diseases of man*. Ann. intern. Med. **53,2** : 359, 1960.
156. FERGUSON-SMITH, M. A. and HANDMAKER, S. D., *Observations on the satellited chromosomes*. Lancet. **1** : 638, 1961.
158. FINK, A., RIVIN, A. e.a., *Pecten excavatum*. Arch. intern. Med. **108,3** : 427, 1961.
159. FISCHBACH, H., *Beitrag zur Klinik der Arachnodactylie mit Hinweis auf die Erbllichkeit des Leidens*. Z. Kinderheilk., **58** : 630, 1937.
160. FISCHL, A. and RUTHBERG, J., *Clinical implication of Marfan's syndrome*. J. amer. med. Ass. **146** : 704, 1951.
161. FISKE, D., *Marfan's syndrome. Report of a case*. Amer. J. Ophthal. **35** : 1495, 1952.
162. FITGERALD, J. R., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Ophthal. **28** : 412, 1945.
163. FITTE, L. et LOHYAC, Y., *Un cas de maladie de Marfan*. Arch. franç. Pédiat. **11** : 182, 1954.
164. FLAXMAN, N., *Dissecting aneurysm of aorta*. Amer. Heart J. **24** : 654, 1942.
165. FLEDELIUS, M., *Congenital lens dislocation with constitutional anomalies*. (Kopenhagen 1934). Ref. Amer. J. Ophthal. **3,19** : 732, 1936.
166. FLEISCHER, B., *Abnormale Kleinheit und abnormale Kugelgestalt der linse*. Arch. Augenheilk. **80** : 248, 1916.
167. FLEISCHER, B., *Vorstellung eines Falles von Arachnodaktylie*. Münch. Med. Wschr. **75** : 500, 1928.
168. FLEISCHER, B., *Über Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **102** : 421, 1939.
169. FOLLIS, R. H. and TOUSIMUS, A. J., *Experimental lathyrism in the rat. Nature of the defect in the epiphyseal cartilage*. Proc. Soc. exp. Biol. **98** : 843, 1958.
170. FORBES, G. and BRADLEY, A., *Coronary artery aneurysm in a man of 29 years*. Brit. med. J. no. 52095, nov. 1960.

171. FORD, C. E. and HAMERTON, J. L., *The chromosomes of man*. Nature. **178** : 1020, 1956.
172. FORD, C. E., *The chromosomes of normal human somatic and leucaemic cells*. Proc. Royal. Soc. Med. **53** : 491, 1960.
173. FORD, C. E., *Human cytogenetics. Its present place and future possibilities*. Amer. J. hum. Genet. **12** : 104, 1960.
174. FRACCARO, J., Génét. hum. Genève. **6,4** : 255, 1957.
175. FRANCHESCHETTI, A., *Ectopia lentis et pupillae congenita als rezessives Erbleiden und ihre Manifestierung durch Konsanguinität*. Klin. Mbl. Augenheilk. **78** : 351, 1927.
176. FRANCHESCHETTI, A., *Über microphakie und deren Erbgang*. Klin. Mbl. Augenheilk. **85** : 285, 1930.
177. FRANCHESCHETTI, A., *Marfanscher Symptomenkomplex und Colob. lentis*. Klin. Mbl. Augenheilk. **88** : 686, 1932.
178. FRANÇOIS, F., (en discussion avec Bengisu, N.), *Pathogénèse et l'origine hypophysaire du syndrome de Marfan*. Bull. Soc. franç. Ophtal. **48** : 157, 1935.
179. FRANÇOIS, M. J., Bull. Soc. franç. Ophtal. **70** : 122, 1957.
180. FRANKEL, E. and WHITE, D. N., *Arachnodactyly with lymphedema*. Clin. J. **74** : 147, 1945.
181. FREEMAN, J. T., *The Ehler-Danlos syndrome*. Amer. J. Dis. Child. **79** : 1049, 1950.
182. FRITZ, M. et GILLIS, J. S., *Un cas de luxation bilatérale et spontanée de microcristallins globuleux chez un enfant de 5½ ans. Contribution à l'étude du syndrome de Marfan*. Bull. Soc. Belge Ophtal. **102** : 584, 1952.
183. FUTCHER, P. H. and SOUTHWORTH, H., *Arachnodactyly and its medical complications*. Arch. intern. Med. **61** : 693, 1938.
184. FRIEDE, R., *Zur Klinik der Megalocornea*. Arch. für Ophthal. **111** : 293, 1923.
185. FRANCHESCHETTI, A. et GORIN, G., *Syndrome de Marfan*. Traité d'Ophtal. **3** : 752, 1939. Ref. J. Ophtal. **24** : 1467, 1941.
- 185a. FERGUSON-SMITH, A., *Chromosome Abnormalities*. Proc. Roy. Soc. Med. **55** : 471, 1962.
- 185b. FERRANTE, N. DI, RICH, C., *Determination of acid mucopolysaccharides*. Clin. chim. Acta, **1** : 519, 1956.
- 185c. FRIEDEN, J., HURWITT, E. S. e.a., *Ruptured aortic cusp associated with an heritable disorder of connective tissue*. Amer. J. Med. **33,4** : 165, 1962.
186. GAMP, A., *Das neuraminesäuregehalt in Serumeiweiss*. Z. Rheumaforsch. **20** : 385, 1961.
187. GAMP, A., *Untersuchungen über das Verhalten Eiweissgebundener Kohlehydrate bei rheumatische Erkrankungen*. Z. Rheumaforsch. **21** : 128, 1962.
188. GANTHER, R., *Ein Beitrag zur Arachnodaktylie*. Z. Kinderheilkunde. **43** : 724, 1927.
189. GAUNT, R. T., *Familial Cardiomegaly*. Brit. Heart J. **18** : 251, 1956.
190. GEORGIADIS, G. et PETRIDIS, J., *Latéroversion de la rétine dans un cas d'arachnodactylie*. Ann. Oculist. Paris. **187,9** : 847, 1954.
191. GERSH, I. and CATHPOLE, H. R., *The organisation of the groundsubstance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth*. Amer. J. Anat. **85** : 457, 1949.
192. GIBSON, R., *Incidence of Marfan's syndrome in institutional population*. Canad. Med. Ass. J. **75** : 501, 1956.
193. GILLET, P. et VOUSURE, G., *Syndrome de Marfan*. Acta paediat. belg. **15,6** : 314, 1961.
194. GIRAUD, P., BOCCA, P. e.a., *Dolichosténomélie*. Bull. Soc. Pédiat. Paris. **36** : 713, 1938.
195. GLEDITSCH, E., *Medianecrosis of the aorta in Marfan's syndrome*. Acta med. scand. **164** : 445, 1959.
196. GLENSKY, R. E., CASTLEMAN, B. e.a., *Aneurysma dissecans aortae*. Amer. Heart J. **13** : 129, 1967.
197. GNAD, F., *Über microphakie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **87** : 33, 1931.
198. GÖDL, H., *Arachnodaktylie mit cong. Uvea-Linsenkolobom*. Klin. Mbl. Augenheilk. **98** : 396, 1937.

199. GOLDEN, R. L. and LAKIN, H., *The forme fruste in Marfan's syndrome*. New Engl. J. Med. **260** : 797, 1959.
200. GOLDBABER, P., *Some current concepts of bone physiology*. New. Engl. J. Med. **266**, 17 : 870, 1962.
201. GOYETTE, E. M. and PALMER, P. W., *Cardiovascular lesions in arachnodactyly*. Circulation **7** : 373, 1953.
202. GORDON, A. M., *The Marfan's syndrome. Study in 5 generations*. J. Kentucky State, M. ass. **57** : 1511, 1959.
203. GORE, I., *The pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta*. Arch. Path. **53** : 142, 1952.
204. GORE, I. and STEIWERT, S. J., *Dissecting aneurysm of the aorta: pathological aspects, and analysis of 85 fatal cases*. Arch. Path. **53** : 121, 1952.
205. GORE, I., *Dissecting aneurysm of the aorta in persons under 40 years of age*. Arch. Path. **55** : 1, 1953.
206. GRAY, H., *Arachnodactyly*. Arch. int. Med. **75** : 215, 1945.
207. GREEN, H. and EMERSON, P. W., *Arachnodactylia*. Arch. Pediat. **60** : 229, 1943.
208. GREENSPAN, E. M., *Clinical significances of serum mucoproteins*. Adv. intern. Med. **7** : 101, 1955.
209. GRIFFIN, J. F. and KOMAN, G. M., *Severe aortic insufficiency in Marfan's syndrome*. Ann. intern. Med. **48** : 174, 1958.
210. GSELL, O., *Wandnecrosen der Aorta als Selbständige Erkrankung und Ihre Beziehung zur Spontanruptur*. Virchows Arch. **270** : 1, 1928.
211. GUPTA, S. K. and SHARMA, V. N., *Chronic pneumothorax in Marfan's syndrome*. Brit. J. Tuberc. **51** : 346, 1957.
212. GONIN, A., LAGADOU e.a., *La rupture incomplète de l'aorte dans le syndrome de Marfan*. Arch. Mal. Coeur **51**, 7 : 1105, 1958.
213. GOULD, B. S. and WOESSNER, J. F., *Biosynthesis of collagen*. J. Biol. Chem. **226**, 1 : 289, 1957.
214. GOTTFEGEN, G. and ANTONY, M., *Marfan syndrome mit Pseudotruncus arteriosus und terminalen Hirnabces*. Wien. Klin. Wschr. **71** : 335, 1959.
- 214a. GYLLESWÄRD, A., LODIN H. e.a., *Congenital multiple periferal stenoses of pulmonary artery*. Pediatrics, **19** : 399, 1957.
- 214b. GORDON, A. M., Ref. in het Spectrum. Deel 8, nummer 6, pag. 94, 1964.
- 214c. GOODMAN, R. M., WOOLEY, C. F. e.a., *Ehler-Danlos syndrome occurring together with the Marfan syndrome*. New Engl. J. Med. **273** : 514, 1965.
215. HAAS, H. L. DE, *Broer en zus met arachnodactylie en lensluxatie*. Ned. T. Geneesk. **74** : 4732, 1930.
216. HAYAKAWA, K., *Über Arachnodactylie*. Zbl. Ges. Ophthal. **29** : 467, 1933.
217. HAMBRESIN, L. et MAELE, M. v., *Le syndrome de Marfan. Nouvelle conception de sa pathogenèse*. Arch. Ophtal. **52** : 276, 1935.
218. HAMWI, G. J., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Med. **11** : 261, 1951.
219. HANHART, E., *Aktuelles aus der allgemeinen und Humangenetik*. Schweiz. med. Wschr. **91**, 24 : 721, 1961.
220. HANHART, E., *Aktuelles aus der allgemeinen und Humangenetik*. Schweiz. med. Wschr. **91**, 25 : 761, 1961.
221. HARDIN C. A., *Ruptured abdominal aneurysm occurring in Marfan's syndrome*. New Engl. J. Med. **260** : 821, 1959.
222. HARIDAS, G., *Arachnodactylia in a Chinese infant*. Arch. Dis. Child. **16** : 257, 1941.
223. HARRISON, J. and KLAINER, M. J., *Arachnodactyly. Its occurrence in several members of one family*. New Eng. J. Med. **220** : 621, 1939.
224. HARRISON, F. F., *Coarctation of the aorta of the adult type, associated with cystic degeneration of the media of the first portion of the arch of aorta*. Arch. Path. **27** : 742, 1939.

226. HARTMAN, H. A., LALICH, J. J. e.a., J. Neuropath. exp. Neurol. 17 : 298, 1958.
227. HEDINGER, C., *Herz und Gefäßsveränderungen beim Marfanschen Syndrom*. Schweiz. Z. allg. Path. 16 : 977, 1953.
228. HEYDEN, M. N. VAN DER, and ZWAVELING, A., *Resection of an abdominal aortic aneurysm in a patient with Marfan's syndrome*. J. Cardiovasc. Surgery 2,5 : 359, 1961.
229. HIRSCHHORN, K. and COOPER, H. L., *Chromosomal aberrations in human disease*. Amer. J. Med. 31 : 442, 1961.
230. HIRST, A. E. Jr. and BAILEY, H. C., *Arachnodactyly with associated healed dissecting aneurysm*. California Med. 84 : 355, 1956.
231. HOEVE, J. VAN DE, *Arachnodactylie*. Ned. T. Geneesk. 82 : 135, 1938.
232. HOEVE, J. VAN DE, *Demonstratie van een familie met arachnodactylie*. Ned. T. Geneesk. 98 : 822, 1948.
233. HOFFMANN, H. R., *Zur Pathogenese und Klinik dissezierender Aortenaneurysmen*. Zbl. allg. Path. path. Anat. 91 : 64, 1953.
234. HOLLAND and BAYLEY, *Dissecting aneurysm of the aorta*. Amer. Heart J. 20 : 223, 1940.
235. HUBER, J., LIÈVRE, J. A., *Arachnodactylie*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 53 : 1473, 1937.
236. HUDSON, J. R., *Marfan's syndrome with retinal detachment*. Brit. J. Ophthal. 35 : 244, 1951.
237. HUERGA, J. DE LA, DUBIN, J. e.a., *Studies on serum mucoproteins by the turbimetric method*. J. Lab. clin. Med. 47 : 409, 1956.
238. HUERGA, J. DE LA e.a., *Physical variations in response to stress*. J. Lab. clin. Med. 47 : 409, 1956.
239. HUFNAGEL, C., *Surgical correction of aortic insufficiency*. Surgery. 35 : 673, 1954.
240. HUFNAGEL, C. and CONRAD, P. W., *The direct approach to correction of the aortic insufficiency*. J. amer. med. Ass. 178,3 : 275, 1961.
242. HURLEY, J. V. and HAM, K. N., *The nature of connective tissue defect produced by the aminonitriles*. Brit. J. exp. Path. 40 : 216, 1959.
243. HUSEBYE, K. O., WOLFF, H. J. e.a., *Aortic dissection in pregnancy. A case of Marfan's syndrome*. Amer. Heart J. 55,5 : 662, 1958.
244. HAUSS, W. H., JUNGE-HÜLSING, G., *Über die universelle unspezifische mesenchymreaktion*. Dtsch. Med. Wschr. 86,16 : 763, 1961.
245. HURLEY, J. V., *Marfan's syndrome: The nature of the aortic defect*. Australian Ann. Med. 8 : 45, 1959.
- 245a. HANDMAKER, S. D., *The satellited chromosomes of man with reference to the Marfan's syndrome*. Amer. J. of hum. Genet. 15 : 1, 1963.
- 245b. HOOGHWINKEL, G. J. M., *Een onderzoek naar de chemische bouw van de intercellulaire tussenstof van enkele bindweefsels*. Proefschrift Amsterdam, 1956.
246. IGRSHEIMER, *Typischer Augenbefund bei Arachnodactylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. 78 : 865, 1927.
248. JABLONSKI, W., *Zusammenfassender Überblick über die Myopiegenese*. Zbl. Ges. Ophthal. 28 : 153, 1933.
249. J. amer. med. Ass., Editorial, *Correction of aortic valve disease*. 178,3 : 320, 1961.
250. JASIN, H. E., FINK, C., *Effect of growth hormone on total urinary hydroxyproline*. Arthr. and Rheum. 5 : 112, 1962.
251. JEANLOZ, R. A., *The nomenclature of mucopolysaccharides*. Arthr. and Rheum. 111,3 : 223 1960.
252. JEQUIER, M., *Observations sur le syndrome de Marfan*. Helv. Med. Acta. 10 : 233, 1943.
253. JESS, *Zur Kenntnis der Zonulalamellen*. Klin. Mbl. Augenheilk. 77 : 206, 1926.
254. JONES, W. M., *Bilaterally congenital dislocated lenses with arachnodactyly*. Amer. J. Ophthal. 3,25 : 1238, 1942.
255. JOUVÉ, A. DELAAGE, M., *Les incidences du syndrome de Marfan en pathologie cardiovasculaire*. Presse Méd. 66,91 : 2036, 1958.

256. YETTRA, M. and LASKY, *Aneurysmal dilatation of the aorta with cystic medianecrosis*. Amer. Heart J. 33 : 516, 1947.
257. YOUNG, M., *Arachnodactyly*. Arch. Dis. Childh. 4 : 190, 1929.
258. J. amer. med. Ass., Editorial, *Funnel chest* 1962.
259. JELINCK, J. F. and OWER, J. K., *Marfan's syndrome*. Brit. med. J. 1 : 815, 1958.
- 259a. JASIN, H. E., FINK, C. W. e.a., *Relationship between urinary hydroxyproline and growth*. J. clin. Invest. 41,10 : 1928, 1962.
- 259b. JASIN, H. E., ZIFF, M., *Relationship between soluble collagen and urinary hydroxyproline in the lathyric rat*. Proc. Soc. exp. Biol. 110 : 837, 1962.
- 259c. JOHNSTON, C. C., MINER, J. E. e.a., *Effect of parathyroid hormone on bone collagen metabolism in vitro*. J. clin. Invest. 41 : 1369, 1962.
- 259d. YAMAKAWA, K. KIMATURA, K. e.a., *Experimental studies on medianecrosis of the aorta*. Jap. Heart J. 1 : 148, 1961.
- 259e. JONES, C. R., BERGMAN, M. W. e.a., *Urinary hydroxyproline excretion in Marfan's syndrome as compared with age-matched controls*. Proc. Soc. exp. Biol. 4 : 931, 1964.
- 259f. JONES, G. J., BERGMAN, M. W. e.a., *Urinary hydroxyproline excretion in normal children and adolescents*. Proc. Soc. exp. Biol. 115,1 : 85, 1964.
260. KACHELE, G. E., *The embryogenesis of ectopia lentis*. A.M.A. Arch. Ophthal. 64 : 135, 1960.
261. KAPLAN, B. and SCHLICHTER, J. G. e.a., *Idiopathic congenital dilatation of the pulmonary artery*. J. Lab. clin. Invest. Med. 41 : 697, 1953.
262. KASAVINA, B. S. and ZENKEVICH, G. D., *Mucopolysaccharides of the bone tissue under normal and pathological conditions*. Clin. chim. Acta. 6 : 874, 1961.
263. KATZ, H. L., *Thoracic manifestations in Marfan's syndrome*. Quart. Bull. seav. Hosp. 13 : 95, 1952.
264. KEECH, M. K. and REED, R., Ann. rheum. Disease. 16 : 35, 1957.
265. KEITH, J., ROWE, R. D. e.a., *Heart disease in infancy and childhood*. 1958, New York.
266. KERWIN, A. J., LENKEY, S. C. e.a., *Aortic valve homograft in the treatment of aortic insufficiency*. New Engl. J. Med. 266,1 : 852, 1962.
267. KESTON, A. S., UDENFRIEND, S. e.a., *Aminoacids by paper chromatography and indicator techniques*. J. Amer. Chem. Soc. 72 : 748, 1950.
268. KHNYUNINA, O. I., GOLOVINA, A. A., *Syndrom de Marfan*. Klin. Med. (Moskva). 4 : 55, 1961.
269. KILGORE, G. L., *Arachnodactyly and its eye complications*. Amer. J. Ophthal. 3,24 : 238, 1941.
270. KILLIP, T., NELSON, D. e.a., *Aortic surgery in Marfan's syndrome*. Amer. Int. Med. 54,3 : 431, 1961.
271. KILLMANN, A., *Arachnodactylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. 89 : 836, 1932.
272. KILLMANN, A., *Angeborener doppelseitige Linsenectopie und Arachnodactylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. 92 : 335, 1934.
273. KINCSEY, A., *Zwei klin. diagnostisierte Fälle von Medianecrosis Aortae Idiopathica Cystica*. Z. Kreisl. Forsch. 50 : 1097, 1961.
274. KLOEPFER, H. W. and ROSENTHAL, J. W., *Possible genetic carriers in Weill-Marchesani, syndrome*. Amer. J. human. genet. 7 : 398, 1955.
275. KLUNKER, W. und SCHNIJDER, U. W., *Zur Häufigkeit sporadischer Fälle bei Erbkrankheiten*. Schweiz. Med. Wschr. 91,42 : 1245, 1961.
276. KOHN, J. L. and STRAUSS, *Marfan's syndrome*. Pediatrics. 25 : 872, 1960.
277. KOMERS, J., *Zum Marfan Syndrom*. Ceskoslov. Oftalm. 3 : 340, 1937. Ref. Zbl. Augenheilk. 40 : 699, 1938.
278. KONSCHEGG, T., *Herz- und Gefässerkrankungen bei Arachnodaktylie*. Wien. Klin. Wschr. 64 : 934, 1952.

279. KOUNTZ, W. B. and HEMPELMANN, L. H., *Chromatrophic degeneration and rupture of the aorta following thyreoidectomy in three patients with hypertension*. Amer. Heart J. **20** : 599, 1940.
280. KOWALESWSKI, K., *Effect of cortisone on hydroxyproline of liver, gastric tissue, skin and bone of male rats*. Acta Endocrin. **38** : 427, 1961.
281. KRANSNOW, M. L., *Two clinical case-reports of Marfan's syndrome*. Viestnik Opht. **2** : 198, 1941.
Ref. Amer. J. Ophthal. **24** : 1467, 1941.
282. KRAVITZ, D., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Ophthal. **39** : 576, 1955.
283. KRAVITZ, D., *Lens surgery in Marfan's syndrome*. A.M.A. Arch. Ophthal. **62** : 764, 1959.
284. KUBIK, J., *Über angeborene grösse und lageveränderungen der linse*. Klin. Mbl. Augenheilk. **90** : 457, 1933.
285. KURZ, O., *Einige Fälle von Linsenectopie mit ihrer Konstitution*. Klin. Mschr. Augenheilk. **92** : 193, 1934.
286. KURZ, O., *Irisveränderungen durch lues bei congenitaler Linsenectopie*. Arch. Augenheilk. **109** : 592, 1936.
287. KOLB, P. und HUTH, A., *Herzkrankheit bei Friedreichsen Ataxie*. Z. Kreisl. Forsch. **51** : 547, 1962.
288. KNUITSON, F., *Dissecting aneurysm of the thoracic aorta*. Acta radiol. **51** : 273, 1957.
- 288a. KLEIN, L., ALBERTSEN, K. e.a., *Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism*. Metabolism. **11**,9 : 1023, 1962.
- 288b. KLEIN, L. and CURTISS, P., *Effect of parathyroid extract upon the urinary excretion of hydroxyproline*. Fed. Proc. **21** : 206, 1962.
- 288c. KEISER, H. R. and SJOERDSMA, A., *Effect of thyreoid hormone on collagen metabolism*. J. clin. Invest. **11** : 1371, 1962.
- 288d. KEISER, H. R., GILL, J. R. e.a., *Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function*. J. clin. Invest. **43**,6 : 1073, 1964.
- 288e. KLEIN, L., LAFFERTY, F., *Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover*. Metabolism. **13**,3 : 272, 1964.
- 288g. KIBRICK, A. C., HASHIRO, C. e.a., *Hydroxyproline excretion in urine of patients with muscular dystrophy and other muscular diseases*. Proc. Soc. exp. Biol. **115**,3 : 662, 1964.
289. Lancet, *Diseases of genetic origin*. **7214** : 1247, 1961.
290. LANGERON, T., GIRARD, P., *Maladie de Marfan et anévrysme abdominal*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. **70** : 374, 1954.
291. LARMANDE, A., PESTRE, A., *Syndrome de Marfan avec luxation des cristallins dans la chambre antérieure*. Arch. Ophtal. **16** : 680, 1956.
292. LAST, U., VOGEL, F., *Bemerkungen zum Marfan Syndrom*. Dtsch. Med. Wschr. **746** : 82, 1957.
293. LAVOIE, R. G., *Le syndrome de Marfan*. Laval. Med. **25**,4 : 443, 1958.
294. LEHMANN, O., *A family with Marfan's syndrome*. Acta Paediat. **49** : 540, 1960.
295. LESTER, C. W., *The aetiology and pathogenesis of funnel chest and related deformities of the anterior chest wall*. J. thorac. Surg. **34** : 1, 1957.
296. LEVENE, C. I., *Structural requirements for lathyrogenic agents*. J. exp. Med. Sept. **295**, 1961.
297. LEVINE, E., STEIN, M. e.a., *Chron. diss. aneurysm of aorta resembling chronic rheumatic heart disease*. New Engl. J. Med. **244** : 902, 1951.
298. LEWIS, H. B., FAJANS, R. S., *The nutritive value of some legumes. Lathyrism in the rat*. J. Nutrit. **36** : 537, 1948.
299. LILLIAN, M., *Multiple pulmonary artery aneurysms*. Amer. J. Med. **7** : 280, 1949.
300. LINDEBOOM, G. A., BROUWER, W. F., *Dissecting aneurysm associated with arachnodactyly*. Cardiologia **15** : 12, 1949.

301. LINDEBOOM, G. A., WESTERVELD-BRANDON, F. R., *Dilatation of the aorta in arachnodactyly*. *Cardiologia* 17 : 217, 1950.
302. LISCH, K., *Über congenitale form-anomalien der linse*. *Graefes Arch. Ophthal.* 287 : 157, 1956.
303. LISCH, K., *Über microphakie und ectopia lentis*. *Graefes Arch. Ophthal.* 628 : 144, 1942.
304. LYNAS, M. A. and MERRET, J. D., *Marfan's syndrome in northern Ireland*. *Ann. hum. Genet.* 22,4 : 289, 1958.
305. LYNAS, M. A., *Marfan's syndrome*. *Ann. hum. Genet.* 22,4 : 310, 1958.
306. LLOYD, R., *A second group of cases of arachnodactyly*. *Arch. Ophthal.* 17 : 66, 1937.
307. LLOYD, R. I., *Arachnodactyly; clinical course of eye complications*. *Trans Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 342 : 45, 1947.
308. LLOYD, R. I., *Clinical course of the ocular complications of arachnodactyly*. *Arch. Ophthal.* 40 : 558, 1948. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 116 : 317, 1950.
309. LONDON, S. B., LONDON, R. E., *Production of aortic regurgitation by unperforated aneurysms of sinus Valsalva*. *Circulation* 24,6 : 1403, 1961.
310. LOUGHBRIDGE, L. W., *Renal abnormalities in Marfan's syndrome*. *Quart. J. Med.* 28 : 531, 1959.
311. LUTMAN, F. C. and NEEL, J. V., *Inheritance of arachnodactyly, ectopia lentis and other congenital anomalies*. *Arch. Ophthal.* 41 : 276, 1949.
312. LUTMAN, F. C., *The Marfan's syndrome in a family*. *Amer. J. Ophthal.* 32,2 : 280, 1949.
313. LAMBIE, C. G., SCHELLSHEAR, K. E. e.a., *Arachnodactyly or Marfan's syndrome*. *Med. J. Austr.* 1,7 : 213, 1950.
314. LALICH, J. J., BARNET, B. D. e.a., *Production of aortic rupture in turkey poult fed beta-aminopropionitrile*. *A.M.A. Arch. Pathol.* 64 : 643, 1957.
- 314a. LEJEUNE, J. and TURPIN, R., *Chromosomal aberrations in man*. *Amer. J. hum. Genet.* 13 : 175, 1961.
- 314b. LEVENE, C. I., *Studies on the modification of lathyrogenic compounds*. *J. exp. Med.* 116 : 119, 1962.
- 314c. LEKIEFFRE, M., *Le syndrome de Marfan*. Thèse Lille, 1960.
- 314d. D. LINDSTEDT, S. and PROCKOP, D. J., *Isotopic studies on urinary hydroxyproline as evidence for rapid catabolized forms of collagen in the young rat*. *J. Biol. Chem.* 236 : 1399, 1961.
- 314e. LAMPEN, H., *Das Marfan Syndrom als kardiologisches Problem*. *Dtsch. Med. Wschr.* 87 : 2250, 1962.
- 314f. LENZI, F., RAVENNI, G. e.a., *Significato dell'idrossiprolinuria nell' osteoporosi*. *Minerva Medica.* 53,80 : 354, 1962.
- 314g. LOVEMAN, A. B., GORDON, M. D. e.a., *Marfan's syndrome*. *Dermatology.* 87,4 : 428, 1963.
- 314h. *Lancet*, *Human chromosomal abnormalities*. 11 : 448, 1959.
- 314i. LAITINEN, O., NIKKILA, E. e.a., *Hydroxyproline in the serum and urine*. *Acta med. scand.* 179,3 : 275, 1966.
315. McKEOWN, F., *Dissecting aneurysm of the coronary artery in arachnodactyly*. *Brit. Heart J.* 22 : 434, 1960.
316. McKUSICK, V. A., *Heritable disorders of connective tissue. The Marfan syndrome*. *J. chron. Dis.* 2 : 609, 1955.
317. McKUSICK, V. A., *Cardiovascular aspects of Marfan's syndrome. A heritable disorder of connective tissue*. *Circulation.* 11 : 321, 1955.
318. McKUSICK, V. A., *Primordial dwarfism and ectopia lentis*. *Amer. J. hum. Genet.* 7 : 187, 1955.
319. McKUSICK, V. A., *Mechanisms in genetic diseases of man*. *Amer. J. Med.* 22 : 676, 1957.
320. McKUSICK, V. A., LOGUE, R.B. e.a., *Association of aortic valve disease and cystic medianecrosis of the aorta ascendens*. *Circulation.* 16 : 188, 1957.

321. McKUSICK, V. A., *The heritable disorders of connective tissue*. St. Louis Mosby. 36–85, 1958.
322. McKUSICK, V. A., *The genetic aspects of cardiovascular diseases*. Ann. intern. Med. **49** : 556, 1958.
323. McKUSICK, V. A., *Genetic factors in diseases of connective tissue. Seminar of connective tissue*. Amer. J. Med. **26** : 283, 1959.
324. McKUSICK, V. A., *Chromosomes in Marfan's syndrome*. Lancet **1**, 1144, 1960.
325. McKUSICK, V. A., *Medical Genetics. 1958–1961*. St. Louis, Mosby.
326. McKUSICK, V. A., *The Marfan Syndrome*. J. chron. Dis. **14**,1 : 101, 1961.
327. McMorac, McCallum, *Lathrogenic activity in vitro*. Nature. **4799** : 273, 1961.
328. Macnie, J., *Deux cas d'arachnodactylie et ectopie des cristallins*. Amer. J. Ophthal. **19** : 705, 1936.
- 328a. Maier, C., Rubli, J. M. e.a., *Cardiale Störungen beim Marfanschen Syndrom*. Cardiologia. **24** : 106, 1954.
329. Mallbran, J. and Picoli, H. R., *Arachnodactilia*. Arch. de Ophtal. de Buenos Aires. Ref. in Arch. d'Ophtal. **213** : 112, 1938.
330. Mallory, *Case report of Marfan's syndrome (36251)*. New Engl. J. Med. **243** : 346, 1950.
- 330a. Mamou, H., Herault, P. e.a., *Maladie de Marfan et Maladie de Scheuermann*. Sem. Hôp. Paris. **27** : 307, 1951.
331. Marchesani, O., *Brachydaktylie und angeborene Kugellinse als Systemerkrankung*. Klin. Mbl. Augenheilk. **103** : 392, 1939.
332. Marfan, A. B., *Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. **13** : 220, 1896.
333. Marfan, A. B., *La dolichosténomélie*. Arch. d'Ophtal. **2** : 881, 1938.
334. Marie, J., *Maladie de Hurler (gargyolisme)*. Sem. Hôp. Paris. **37**,111 : 3115, 1961.
335. Marks, J. and Gerson, K. L., *Importance of autopsies – an illustrative case*. J. amer. med. Ass. **168**,11 : 1450, 1958.
336. Marlier, R., *Syndrome de Marfan avec insuffisance aortique, opérée par la technique de Hufnagel*. Acta cardiol. **15** : 158, 1960.
338. Martin, L. and Helmsworth, J., *The management of congenital defect of the sternum*. J. amer. med. Ass. **179**,1 : 82, 1962.
339. Martin, R. de Saint, *Particularités cliniques du syndrome de Marfan*. Ophthalmologica, **98** : 201, 1939.
340. Marvel, R. J. and Genovese, P. D., *Cardiovascular disease in Marfan's syndrome*. Amer. Heart J. **42** : 814, 1951.
341. Marvel, R. J., *Adjustment to litt.* 340. Amer. Heart J. **43** : 320, 1952.
342. Meyer, E. J., *Familial ectopia lentis and its complications*. Brit. J. Ophthal. **38** : 163, 1954.
343. Meyer, F., *Marfan-Madelungse symptomenskomplex*. Klin. Mbl. Augenheilk. **130**,5 : 688, 1957.
344. Meyer, G., *Marfanscher Symptomenkomplex*. Klin. Mbl. Augenheilk. **107** : 580, 1941.
345. Meyer, H., *Linsenmyopie durch congenitale microphakie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **84** : 525, 1930.
346. Meyer, K. and Rapport, M., *Mucopolysaccharides of groundsubstance of connective tissue*. Science. **113** : 596, 1951.
347. Meyer, K., Grumbach, M. e.a., *Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargyolism*. Proc. Soc. exp. Biol. **97** : 275, 1958.
348. Miller, R., Pearson, K., *Marfan's syndrome with mitral insufficiency also resembling aortic stenosis*. New Engl. J. Med. **260**,24 : 1210, 1959.
349. Mitoma, C., Smith, T. E. e.a., *Improvements in methods for measuring hydroxyproline*. J. Lab. clin. Med. **53** : 970, 1959.
350. Moehlig, R. C., *Arachnodactyly*. Amer. J. Roentgenol. **61** : 797, 1949.

351. MOL, W. en DE VRIES, A. J., *Arachnodactylie*. Geneeskundige Gids. **26,19** : 1948.
352. MOL, W., *Progressieve kyphoskoliose*. Ned. T. Geneesk. **1,15** : 105, 1961.
353. MOORE, TELFORD, L., *Arachnodactyly*. Arch. Ophthal. **21** : 854, 1939.
354. MORARD, G., *Arachnodactylie et ectopie bilatérale des cristallins*. Arch. Ophtal. **52** : 344, 1935.
355. MORGAN-JONES, A. and LANGLEY, F. A., *Aortic sinus aneurysm*. Brit. Heart J. **11** : 325, 1949.
356. MORO, *Über die neurologische Form des Marfanschen Syndroms*. Münch. Med. Wschr. **74** : 1071, 1927.
357. MORRIS, W. and DEXTER, M., *Marfan's syndrome with thrombosis of the aorta*. Arch. intern. Med. **99** : 485, 1957.
358. MOSES, M. F., *Aortic aneurysm associated with arachnodactyly*. Brit. med. J. **2** : 81, 1951.
359. MOTE, C., CARR, J., *Dissecting aneurysms of the aorta*. Amer. Heart J. **24** : 69, 1942.
360. MOUQUIN, M., HATT, P. Y. e.a., *Les dissections aortiques du syndrome de Marfan*. Sem. Hôp. **36** : 1586, 1961.
- 360a. MULLER, W. H., DAMMAN, J. F. e.a., *Surgical correction of cardiovascular deformities in Marfan's syndrome*. Ann. Surg. **152** : 506, 1960.
361. MCLEOD, M. and WILLIAMS, W. A., *The cardiovascular lesions in Marfan's syndrome*. Arch. Pathol. **61** : 143, 1956.
362. MÉRY, H. et BABONNEIX, L., *Un cas de déformation congénitale des membres. Hyperchondroplasie*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. **19** : 671, 1902.
363. MOUREN, P., SIMONIN, R. e.a., *Un cas de maladie de Marfan*. Sem. Hôp. **29,45** : 2683, 1953.
364. MEYER, K., HOFFMAN, P. e.a., *Mucopolysaccharides of costal cartilage in Marfan's syndrome*. Science. **128** : 896, 1958.
- 364a. MANECKE, H., *Verkalkung des linken Vorhofs beim Marfan Syndrom*. Fortschr. Röntgenstr. **93** : 378, 1960.
- 364b. MARTIN-SAILER, *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*. Deel 3, 1956.
- 364c. MOUQUIN, M., HATT, P. Y., *Les dissections aortiques du syndrome de Marfan*. Arch. mal. coeur. **54,2** : 141, 1961.
- 364d. MARTIN, G. R., MERGENHAGEN, S. E., *Influence of scurvy and lathyrism on hydroxyproline excretion*. Nature. **191** : 1008, 1961.
- 364e. MANNER, G. and GOULD, B. S., *Collagen biosynthesis. The formation of an S-RNA hydroxyproline complex*. Fed. Proc. **21** : 169, 1962.
- 364f. MCKUSICK, V. A., *Heritable disorders of connective tissue. The Marfan Syndrome*. St. Louis, Mosby. **42**-135, 1960.
- 364g. MENZIES, D. W., MILLS, K. A. e.a., *The aortic and skeletal lesions of lathyrism in the rat*. J. Path. Bact. **73** : 233, 1957.
- 364h. MECHANIC, G., SKUPP, S. J. e.a., *Isolation of 2 peptides containing hydroxyproline from urine of a patient with rheumatoid arthritis*. Arch. Biol. **86** : 71, 1960.
- 364i. MEYER, K., *Acid mucopolysaccharides in some pathological syndromes*. Exp. ann. de Biochimie Méd. **24** : 17, 1963.
- 364j. MANDEMA, E., *Familieonderzoek bij erfelijke ziekten*. Inaugurele rede Groningen, 1960.
- 364k. MEILMAN, E., URIVESTY, M., *Hydroxyproline*. Arthritis Rheum. **V.4** : 119, 1961.
365. NASHED, A., *Syndrome de Marfan*. Arch. Ophtal. Paris. **16** : 125, 1956.
366. NEILSON, G. and SULLIVAN, J. J., *Dissecting aneurysm of the aorta associated with Marfan's syndrome*. Med. J. Austr. **1** : 925, 1956.
367. NELSON, J. D., *The Marfan syndrome with special references to congenital enlargement of the spinal canal*. Brit. J. Radiol. **31** : 561, 1958.
368. NERESHEIMER, R., *Über Arachnodactylie*. Arch. Kinderheilk. **65** : 391, 1916.

369. NETTELBLADT, E. and SUNDBLAD, L., *Studies on orosomucoid and haptoglobin in rheumatoid arthritis*. Acta rheum. scandinav. **7**,1 : 35, 1961.
370. NEUBERGER, A., Ann. rheum. Dis. **19** : 1, 1960.
371. NEUMAN, R. E. and LOGAN, M. A., *The determination of hydroxyproline*. J. Biol. Chem. **184** : 299, 1950.
372. NEUMAN, R. E. and LOGAN, M. A., *The determination of collagen and elastin in tissues*. J. Biol. Chem. **186** : 549, 1950.
373. New Engl. J. Med., *Familial cardiomegaly*. **22**,263 : 1104, 1960.
374. NOJI, R., *Ungewöhnliche persistierende pupillenarmembran*. Klin. Mbl. Augenheilk. **1**,84 : 63, 1930.
375. NOORDEN, G. K. VAN and SCHULZ, R., *Gonioscopic study of the anterior chamber of the eye in Marfan's syndrome*. Arch. Ophthal. **64**,6 : 929, 1960.
376. NOORDEN, G. K. VAN and PONSETTI, I. V., *Gonioscopic study of the anterior chamber of the eye in connective tissue disorders*. Arch. Path. **64**,5 : 671, 1961.
377. NORCROSS, J., *Arachnodactylia*. J. Bone J. Surg. **20** : 757, 1938.
378. NOVEL, H. A., ASHER, L. A. e.a., *Marfan's syndrome in pregnancy*. Amer. J. Obstet. Gyn. **75**,4 : 802, 1958.
379. New Engl. J. Med., *Case Record (36.351)*. **243** : 346, 1952.
380. New Engl. J. Med., Editorial, *Marfan's syndrome*. **256** : 1, 1939.
381. OELNITZ, M. A. D', et GIOVANNI, *A propos d'un cas de dolichosténomélie*. Arch. franç. Pédiat. **8** : 631, 1951.
382. OGSTON, D., *Serum mucoproteins and plasma fibrinolytic activity in coronary artery disease*. Brit. med. J. 5-5-1962, p. 1242.
383. OLCOTT, C. T., *Arachnodactyly with severe anemia*. Amer. J. Dis. Child. **60** : 660, 1940.
384. ORMOND, A., *The aetiology of arachnodactyly*. Guy's Hosp. Rep. **80** : 68, 1930.
385. ORMOND, A., *Die Aetiologie der Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **83** : 633, 1930.
386. OSWALD, N. and PARKINSON, T., *Honeycomb lungs*. Quart. J. Med. **18** : 1, 1949.
387. OLSEN, C. and FORSCHER, B. K., *Soluble collagen in acute inflammation*. Proc. Soc. exp. Biol. **111** : 126, 1962.
389. PADOVANI, S., *Arachnodactilia, luzzazione congenita del cristallino*. Zbl. Augenheilk. **90** : 457, 1933.
390. PAEZ ALLANDE, F., *A case of arachnodactyly with subluxation of both lenses*. Amer. J. Ophthal. **30** : 947, 1947.
391. PAEZ ALLANDE, F., *Marfan's disease*. Arch. Oftal. Buenos Aires. **26** : 47, 1951. Amer. J. Ophthal. **35** : 1731, 1952.
392. PAPPAS, E. G., MASON, D. e.a., *Marfan's syndrome: three patients with aneurysm of the aorta*. Amer. J. Med. **23** : 426, 1957.
393. PARISH, J. G., *Heritable disorders of connective tissue*. Proc. Royal Soc. Med. **53** : 515, 1960.
394. PARKER, A. S., HARE, H. F., *Arachnodactyly*. Radiology. **45** : 220, 1945.
395. PASACHOFF, H. D., MADONICK, M. J. e.a., *Arachnodactyly in four siblings*. Amer. J. Dis. Child. **67** : 201, 1944.
396. PASSOW, A., *Horner syndrome, Heterochromie und Status Dysraphicus, ein Symptomencomplex*. Arch. Augenheilk. **S1** : 107, 1933.
397. PASSOW, A., *Analogie und Koordination von Symptomen der Arachnodaktylie und des Status Dysraphicus*. Klin. Mbl. Augenheilk. **94** : 102, 1935.
398. PASSOW, A. und ROMMERT, *Symptomen und Wesen der Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **102** : 422, 1939.
399. PASSOW, A., *Das Marfan Syndrom und die Status Dysraphicus*. Klin. Mbl. Augenheilk. **116** : 561, 1950.

400. PASSOW, A., *Linsenluxation und Pupillenectopie als Merkmale der Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **433** : 130, 1957.
401. PAULLEY, Lancet. **2** : 264, 1954.
402. PIELAGE, J. H. W., *Een combinatie van arachnodaktylie, microcephalie en thrombopenie*. Maandschr. Kindergeneesk. **26**, 2 : 59, 1958.
403. PELT, J. F. *Gargolysme*. Proefschrift Nijmegen.
404. PFAUNDLER, M. VON, *Arachnodaktylie*. Münch. Med. Wschr. **61** : 280, 1914.
405. PIPER, R. K. and IRVINE-JONES, E., *Arachnodaktyly and its association with congenital heart disease*. Amer. J. Dis. Child. **31** : 832, 1926.
406. PIRANI, C. L. and CATHPOLE, H. R., *Serumglycoproteins in experimental scurvy*. Arch. Path. **51** : 597, 1951.
407. PYGOTT, F., *Arachnodaktyly*. Brit. J. Radiol. **28** : 26, 1955.
408. PYÖRALA, K., SEPPÄLA, T. e.a., *Aorten und Knochenveränderungen beim Rattenfötus verursacht durch Fütterung von Lathyrus-samen an Muttertiere*. Acta path. microbiol. scand. **38** : 273, 1956.
409. PLOOY, M., HAMPE, J. F., *Arachnodaktylie*. Ned. T. Geneesk. **100** : 3299, 1956.
410. POMPE, J. C., *Over idiopathische hypertrofie van het hart*. Ned. T. Geneesk. **76** : 304, 1932.
411. PONSETTI, I. and BAIRD, W. A., *Scoliosis and dissecting aneurysm of the aorta in rats fed with lathyrus odoratus seeds*. Amer. J. Pathol. **28** : 1059, 1952.
412. PONSETTI, I. and SHEPARD, R. S., *Lesions of the skeleton and of other mesodermal tissues in rats fed with sweet pea*. J. Bone & Joint Surg. **36A** : 1031, 1954.
413. PONSETTI, I. V. and WAWZONEK, S., *Distribution of C¹⁴ labeled aminoacetonitrile in tissues of rats; metabolism and mode of elimination*. Proc. Soc. exp. Biol. **93** : 516, 1956.
414. PROCKOP, D. J. and UDENFRIEND, S., *A simple method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine*. Analytic Bioch. **1** : 228, 1960.
415. PARKES-WEBER, *Familial asthenic type of thorax with congenital ectopia lentis*. Lancet. **225** : 1472, 1933.
416. PAPAIOANNOU, A. C., AGUSTSSON, M. N. e.a., *Early manifestations of the cardiovascular disorders in Marfan's syndrome*. Pediatrics **27** : 255, 1961.
417. PAHVA, J. M., GUPTA, D. F., *Fourteen cases of Marfan's syndrome*. Brit. J. Ophthal. **46** : 105, 1962.
- 417a. PROCKOP, D. J. and SJOERDSMA, A., *Significance of hydroxyproline in man*. J. clin. Invest. **40**, 5 : 843, 1961.
- 417b. PROCKOP, D. J., KEISER, H. R. e.a., *Gastrointestinal absorption and renal excretion of hydroxyproline peptides*. Lancet. **7255** : 527, 1962, resp. Clin. Red. **9** : 331, 1961.
- 417c. PROCKOP, D. J., *Collagen degradation and urinary hydroxyproline*. Fed. Proc. **21** : 169, 1962.
- 417d. PROCKOP, D. J., *Isotopic studies on collagen degradation and the urine excretion of hydroxyproline*. J. clin. Invest. **43**, 3 : 453, 1964.
418. RADOS, A., *Marfan's syndrome*. Arch. Ophthal. **27** : 477, 1942.
419. RADOS, A., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Ophthal. **3**, 25 : 874, 1942.
420. RAGAN, *Seminar of connective tissue*. Amer. J. Med. **26** : 797, May 1959.
421. RAMBAR, A. C. and DENENHOLZ, E. J., *Arachnodaktyly*. J. Pediat. **15** : 1844, 1939.
422. REEH, M. and LEHMAN, *Marfan's syndrome with ectopia lentis*. Tr. Acad. Ophthal. **58** : 212, 1954.
423. REEVE, R., SILVER, H. K. e.a., *Marfan's syndrome with arthrogryposis*. Amer. J. Dis. Child. **99** : 101, 1960.
424. REID, R. T. W., *Marfan's syndrome complicated by dissecting aneurysm of the aorta*. Med. J. Austr. **23** : 848, 1959.
425. REYNOLDS, G., *The heart in arachnodaktyly*. Guy's Hospital Rep. **99** : 178, 1950.

426. RENNERT, *Osteopsathyrose mit Marfan Syndrom*. Med. Mschr. Stuttgart. **9**, 2: 106, 1955.
427. REUSCH, C. S., *Haemodynamic studies in pecten excavatus*. Circulation. **24**, 5 : 1143, 1961.
428. RICHARDSON, J., *The connective tissue*. Brit. med. J. **1** 1187, 1961 (29-4).
429. RIEKEN, H., *Linsenluxation als isoliertes Symptom im Krankheitsbild der Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **482** : 105, 1940.
430. RINGELHAN, O. und ELSCHNIG, A., *Über die Linsendislokation*. Arch. Augenheilk. **104** : 325, 1931.
431. ROARK, J. W., *Marfan's syndrome*. A.M.A. Arch. intern. Med. **103**, 1 : 123, 1959.
432. ROBERTS, J., *Medianecrosis cystica idiopathica aortae*. Amer. Heart J. **18** : 188, 1939.
433. ROBINSON, A., *The human chromosome*. Amer. J. Dis. Child. **101**, 3 : 379, 1961.
434. ROEDERER, H. L., *Un cas d'Ehler-Danlos atypique avec dolichosténomélie*. Arch. franç. Pédiat. **8** : 192, 1951.
435. ROGERS, H., *Dissecting aneurysm of the aorta*. Amer. Heart J. **18** : 67, 1939.
436. ROGERS, C. J., KIMMEL, J. R. e.a., *A hydroxyproline method of analysis for a modified gelatin in plasma and urine*. J. Biol. Chem. **206** : 553, 1954.
437. ROSEMAN, *Mucopolysaccharide metabolism*. Amer. J. Med. **26** : 749, May 1959.
438. ROSEN, E., *An atypical case of Marfan's syndrome*. Amer. J. Ophthal. **28** : 1134, 1945.
439. ROSENTHAL, L., *Coarctation of the aorta and pregnancy*. Brit. med. J. **1** : 16, 1955.
440. ROSS, J. K. and GERBODE, F., *The Marfan syndrome associated with an unusual ventricular septum defect*. J. thorac. Surg. **39** : 476, 1960.
441. ROSS, L. J., *Arachnodactyly*. Amer. J. Dis. Child. **78** : 417, 1949.
442. ROTTINO, A., *Cystic variety of media degeneration in unruptured aortas*. Amer. Heart J. **19** : 330, 1940.
443. RIJWLIN, A., *Medianecrosis idiopathica cystica unter dem Bilde des diffusen Aortenaneurysmas*. Frankf. Z. Path. **63** : 187, 1952.
444. RAVITCH, M., *Pecten excavatus and cardiac insufficiency*. Surgery. **30** : 178, 1951.
- 444a. RODNAN, *Scleroderma and hydroxyproline excretion*. Amer. J. of Med. **36** : 305, 1964.
445. SALLE, V., *Über einen Fall von angeborener abnormalen Grösse der Extremitäten mit einem an Akromegalia erinnernden Symptomenkomplex*. Jb. Kinderheilk. **75** : 540, 1912.
446. SAUTTER, H., *Aplasie der Dilator pupillae beim Marfanschen Symptomenkomplex*. Klin. Mbl. Augenheilk. **114** : 449, 1949.
447. SCHAUUB, U., WEGMANN, T., *Zur Klinik und Pathogenese des sogenannten Kyphoskoliose Herzens*. Schweiz. Med. Wschr. **1147**, 1954.
448. SCHLACK, H., *Zur Kenntnis der Arachnodaktylie*. Med. Klin. **22** : 845, 1926.
449. SLICHTER, J. M., *Experimental medianecrosis of the aorta*. Arch. Path. **42** : 182, 1946.
450. SLICHTER, J. M., AMROMIN, G. D., *Dissecting aneurysms of the aorta*. Arch. intern. Med. **84** : 558, 1945.
451. SCHMID, A. E., *Dysmorpho-dystrophia mesodermalis congenita*. Ophthal. **111** : 28, 1946.
452. SCHMOEGER, X., *Eine Familie mit Ectopia lentis*. Klin. Mbl. Augenheilk. **114** : 270, 1949.
453. SCHNEIDER, W. F., *Arachnodactyly: Unusual complication following skull injury*. J. Pediat. **27** : 583, 1945.
454. SCHNITKER, M. A. and BAYER, C. A., *Dissecting aneurysm of the aorta in young individuals, particularly in association with pregnancy*. Ann. intern. Med. **20** : 486, 1944.
455. SCHORR, S. and BRAUN, K. e.a., *Congenital aneurysmal dilatation of the ascending aorta associated with arachnodactyly; angiocardiographic study*. Amer. Heart J. **42** : 610, 1951.
456. SCHWARTZ, C. J., *The nature of the groundsubstance changes in experimental lathyrism*. Brit. J. exp. Path. **40** : 44, 1959.
457. STARKE, H., *Zur Pathogenese des Marfan Syndroms*. Von Gräfe's Arch. Ophthal. **151** : 384, 1951.

458. SEIBERT, F. B., *Variations in protein and polysaccharide content of serum in the chronic diseases, tuberculosis and carcinoma*. J. clin. Invest. **26** : 90, 1947.
459. SIEGENTHALER, W., *Das Marfan Syndrom*. Dtsch. Med. Wschr. **81** : 1188, 1956.
460. SIEGENTHALER, W., *Die Cardiologie des Marfan Syndroms*. Cardiologica. **28,3** : 135, 1956.
461. SINCLAIR, R. J. G., *The Marfan Syndrome*. Bull. Rheumat. Dis. (New York) **8,5** : 153, 1958.
462. SINCLAIR, R. J. G., KITCHIN, A. H. e.a., *The Marfan syndrome*. Quart. J. Med. **29** : 19, 1960.
463. SINHA, K. P. and GOLDBERG, H., *A case of Marfan's syndrome with complete dissection of the aorta*. Amer. Heart J. **36** : 890, 1958.
464. SIRONI, L., *Ectopia lentis bilaterale simmetrica e arachnodattilia*. Zbl. Ophthal. **45** : 179, 1940.
465. SJOERDSMA, A., DAVIDSON, J. D. e.a., *Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome*. Lancet. **2** : 994, 1958.
466. SJOERDSMA, A., *Excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome*. Nutr. Rev. **17,3** : 80, 1959.
467. SLACK, H. G. B., *Metabolism of elastin in the adult rat*. Nature. **174** : 512, 1955.
468. SLACK, H. G. B., *Seminar of connective tissue*. Amer. J. Med. **113**, jan. 1959.
469. SLOBOZIANO, H. et GULESIU, T., *Contribution à l'étude des anomalies oculaires dans la dolichosténomélie*. Arch. Ophtal. (Paris). **10** : 500, 1950.
470. SLOPER, J. C. and STOREY, G., *Aneurysms of the ascending aorta due to medial degeneration with arachnodactyly*. J. Clin. Path. **6** : 299, 1953.
471. SMELZER, H., *Über eine Mikroform des Marfan Syndroms*. Klin. Mbl. Augenheilk. **133,4** : 471, 1958.
472. SOHVAL, A. R., *Recent progress in human chromosome anomalies and its relation to the x-chromat*. Amer. J. Med. **31** : 397, 1961.
473. SOULIÉ, P., VERNANT, P. e.a., *Les manifestations cardiovasculaires de la maladie de Marfan*. Arch. Mal. Coeur. **54,2** : 121, 1961.
474. STADLIN, W. et KLEIN, D., *Ectopie congénitale de cristallin avec sphérophakie et brachymorphie*. Ann. Ocul. (Paris). **181** : 692, 1948.
475. Science, *Isolation and identification of a neuroactive factor from lathyrus latifolius*. Vol. **134**, pag. 188, 1961.
476. STEINBERG, I. and FINLEY, N., *Clinical manifestations of the unperforated aortic sinus aneurysm*. Circulation. **14** : 115, 1956.
477. STEINBERG, I. and GELLER, W., *Aneurysmal dilatation of aortic sinuses in arachnodactyly*. Ann. intern. Med. **43** : 120, 1955.
478. STEINBERG, I., MANGIARDI, J. e.a., *Aneurysmal dilatation of aortic sinuses in Marfan's syndrome*. Circulation. **16** : 368, 1957.
479. STEINBERG, I., *Dilatation of the aortic sinuses in the Marfan syndrome*. Amer. J. Roentgenol. **83** : 302, 1960.
480. STEINDORFF, *Ein Fall von Arachnodaktylie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **83** : 663, 1930.
481. STETTEN, M. R. and SCHOENHEIMER, R., *The metabolism of l (-) proline studied with the aid of deuterium and isotopic nitrogen*. J. Biol. Chem. **153** : 133, 1944.
482. STEPHENSON, W. V., *Anterior megalophthalmus and arachnodactyly*. Amer. J. Ophthal. **28** : 315, 1945.
483. STERN, H., *Marfan's syndrome in two pairs of brothers*. Brit. J. Ophthal. **28** : 229, 1944.
484. STETTEN, M. R., *Some aspects of the metabolism of hydroxyproline studied with the aid of isotopic nitrogen*. J. Biol. Chem. **31** : 181, 1949.
485. STEWART, R. M., *A case of arachnodactyly*. Arch. Dis. Childh. **14** : 64, 1939.
486. SUNNER, G. K., *Oral proline tolerance in osteogenesis imperfecta*. Science. **134** : 1527, 1961.
487. SAKAKIBARA, S. and KONNO, S., *Congenital aneurysms of sinus of Valsalva*. Amer. Heart J. **63,5** : 708, 1962.

- 487a. SAKAKIBARA, S. and KONNO, S., *Congenital aneurysms of sinus of Valsalva*. Amer. Heart J. 63,3 : 405, 1962.
- 487b. SILLEVIS-SMIDT, W. G., MOST, V. e.a., *On chronic polymyositis and arachnodactyly*. Folia Psychiat. Neerl. 56 : 496, 1953.
- 487c. SCHAFER, I. A., SCRIVER, C. R. e.a., *Familial hyperprolinaemie, cerebral dysfunction and renal anomalies, occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness*. New Engl. J. Med. 267 : 51, 1962.
- 487d. SMITH, D. J. and TORTORELLA, J., *Incorporation of radioactive sulfate by bones of normal and lathyrus chick embryos*. Fed. Proc. 21 : 172, 1962.
488. Spectrum, Het, deel III, no. 3, 1961, p. 33. *Aneurysma dissecans*.
489. SHENNAN, T., *Dissecting aneurysms*. Med. Res. Council, Special report series 193. London 1934.
490. SHAW, R., *The surgical treatment of aortic disease*. New Engl. J. Med. 266,8 : 592, 1962.
- 490a. STARY, Z., *Mucopolysaccharides and glycoproteins. Chemistry and physiopathology*. Ergebnisse der Physiologie, 174, 1959.
- 490b. SMILEY, J., YEAGER, H. e.a., *Collagen metabolism in osteolathyrism in chick embryos*. J. exp. Med. 116,1 : 45, 1962.
- 490c. SPENCER, F. C., *A report of the successful surgical treatment of aortic regurgitation from a dissecting aortic aneurysm in a patient with the Marfan syndrome*. J. thoracic. cardio-vasc. Surgery. 44 : 238, aug. 1962.
- 490d. SCRIVER, C. R., LEFRON, M. L. e.a., *Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinaemie*. J. clin. Invest. 43.3 : 374, 1964.
- 490e. SENNING, A., *Aortenklappenersatz durch fascia lata*. Image (Roche). 13.2, 1964.
- 490f. STEINBERG, I., *A simple screening test for the Marfan syndrome*. Am. J. of Roentgenol. 97 : 118, 1966.
491. TASCHEN, *Über plötzliche familiäre Herztotenfälle im Jugendalter*. Virchow. Arch. 323 : 39, 1953.
492. TELLER, W. M., BURKE, E. C., *Urinary excretion of acid mucopolysaccharides in normal children and patients with gargolism*. J. Lab. clin. Med. 59,1 : 95, 1962.
493. TEMPLETON, W. C., *Aneurysma dissecans aortae in an identical twin*. Brit. med. J. 29-4-1961, p. 1216.
494. TEODULO, A., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Ophthal. 30 : 1333, 1947.
495. TERPSTRA, J. J. en WENSINCK, F., *Arachnodactylie met oligophrenie*. Ned. T. Geneesk. 86 : 1530, 1942.
496. THADEN, F., *Ein Fall von Arachnodactylie mit besonderer Berücksichtigung der Augensymptomen*. Arch. Augenheilk. 100 : 278, 1929-1930.
497. THOMAS, E., *Über Riesenwuchsähnliche Zustände im Kindesalter*. Z. Kinderheilk. 10 : 109, 1914.
498. THOMAS, J., BROTHERS, G. B. e.a., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Med. 12 : 613, 1952.
499. TICKOMIROW, P., *Arachnodactylie und Linsenluxation*. Zbl. Ophthal. 37 : 181, 1937.
500. TJIO, J. H., PUCK, D. and ROBINSON, A., *The human chromosomal satellites in normal persons and in two patients with Marfan's syndrome*. Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 46 : 532, 1960.
501. TOBIN, J. R., BAY, E. B. e.a., *Marfan's syndrome in the adult. Dissecting aneurysm of the aorta associated with arachnodactyly*. A.M.A. Arch. intern. Med. 80 : 475, 1947.
502. TRAISMAN, H. S. and JOHNSON, F. R., *Arachnodactyly associated with aneurysm of the aorta*. Amer. J. Dis. Child. 87 : 156, 1954.
503. TRANTES, N., *Syndrome de Marfan*. Bull. Soc. Hellén. Ophtal. 275, 1936. Ref. Arch. Ophtal. Paris. 213 : 1063, 1938.
504. TROLL, W. and CANNAN, R. K., *A modified photometric ninhydrin method for the analysis of amino and imino acids*. J. Biol. Chem. 200 : 803, 1953.

505. TUNA, N. and THAB, A., *Some unusual features of the Marfan syndrome*. Circulation. **24** : 1154, 1961.
506. TUNG, H. L. and LIEBOW, A. A., *Marfan's syndrome with medianecrosis*. Lab. Invest. **1** : 382, 1952.
507. TUPINAMBA, J., SOUZA DIAS, J. DE, *Marfan Syndrom mit Linsenverlagerung*. Zbl. Ophthal. **42** : 571, 1939.
508. TURNBRIDGE, R., *The connective tissue system. Heberden Oration 1956*. Ann. Rheumat. Dis. **16** : 6, 1957.
509. TUNA, N., *Aneurysmal venous dilatation in Marfan's syndrome*. Dis. Chest. **36** : 204, 1959.
510. Tabulae biologicae.
511. UYEHAMA, H., KONDO, B., *Arachnodactylia and cardiovascular disease*. Amer. Heart J. **34** : 580, 1947.
513. VAUGHAN, *Seminar of connective tissue*. Amer. J. Med. **25** : 596, April 1959.
514. VEJDONSKY, V., *Marfan's syndrome*. Lék. Listy. **1** : 539, 1946.
515. VERHAGE, J. C., *Het ontstaan van het aneurysma dissecans*. Ned. T. Geneesk. **91** : 3633, 1947.
516. VERSÉ, H., *Das Marfan Syndrom*. Ergebn. Inn. Med. II. Band, 1958.
517. VERZAR, F. und WILLINER, *Das Altern von Collagen*. Schweiz. Med. Wschr. **41** : 1234, 1961.
518. VETTER, J., *Über das doppelseitige atypische Linsencolobom verbunden mit Ectopie*. Klin. Mbl. Augenheilk. **109** : 180, 1942.
519. VIALLEFONT, H. et TEMPLE, L., *L'arachnodactylie ou syndrome de Marfan; troubles oculaires, caractère familial et héréditaire*. Arch. Ophtal. (Paris). **51** : 536, 1934.
520. VIAUD, TEULIÈRES, J., *A propos d'un cas dy syndrome de Marfan*. Ann. d'ocul. **181** : 115, 1948.
521. VILLANI, G., *Un caso di ectopia lentis cong. asimmetrica con arachnodattilia*. Klin. Mbl. Augenheilk. **43** : 49, 1939.
522. VIVA-SALAS, E. and SANSON, R. E., *Sindrome di Marfan, sin cardiopatia congenita y con endocarditis lenta conformada por la autopsia*. Arch. Inst. Cardiol. Mexico. **18** : 217, 1948. Ref. Wien. Klin. Wschr. 423, 1948.
523. VOGT, A., *Arachnodactylie mit totaler Linsenluxation*. Z. Augenheilk. **75** : 388, 1931.
524. VOGL, A., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Cardiol. **3** : 681, 1959.
525. VRIES, H. K. DE and BERG, J. W. VAN DE, *On the origin of poststenotic dilatations*. Cardiologia. **33** : 195, 1958.
526. WAARDENBURG, P. J., FRANCHESCHETTI, A. and KLEIN, D., *Genetics in Ophthalmology* 1961.
527. WAGNER, F., *Beiderseitiges Linsencolobom bei Arachnodactylie (status dysraphicus)*. Klin. Mbl. Augenheilk. **120** : 640, 1952.
528. WAWZONEK, S. and PONSETTI, I. V., *Epiphyseal plate lesions, degenerative arthritis and dissecting aneurysm of the aorta produced by amino-nitriles*. Science. **121** : 63, 1955.
529. WARKANY, J. and FRASER, F. C., *The role of genetics and other prenatal factors in disorders of childhood*. Pediat. **18** : 314, 1956.
530. WARREN, L., *Electrophoretic determination of sialic acid fraction of mucoproteins and free sialic acid*. J. Biol. Chem. **8,1971** : 234, 1959.
531. WATZKE, R. C., *Marfan's syndrome in four generations*. A.M.A. Arch. Ophthal. **60,3** : 492, 1958.
532. WEBER, F. P., *Abnormer Körperbau und congenitale Linsenectopie*. Münch. Med. Wschr. **291**, 1935.

533. WEESE, M. S. DE and FRY, W. S., *Small bowel erosions following aortic resection*. J. amer. med. Ass. **179**,11 : 882, 1962.
534. WEGELIUS, C. O., *Arachnodactyly, status dysraphicus, gliosis*. Arch. med. scand. **138** : 249, 1950.
535. WEILL, G., *Ectopie des cristallins et malformations générales*. Ann. Oculist. **169** : 21, 1932.
536. WESTALL, R. G., *The amino acids and other ampholytes of urine*. Biochem. J. **60** : 247, 1955.
537. WEVE, H., *Arachnodactylie*. Ned. T. Geneesk. **74**,II,38 : 4722, 1930.
538. WEVE, H., *Arachnodactylie*. Med. T. Geneesk. **75**,I,4 : 4448, 1931.
539. WEVE, H., *Über Arachnodactylie*. Arch. Augenheilk. **104** : 1, 1931.
540. WEVE, H., *Arachnodactylie (Marfan syndroom)*. Geneesk. Bladen. **29** : 41, 1932.
541. WEVE, H., *En discussion avec M. Amsler*. Soc. franç. Ophthal. **47** : 187, 1934.
542. WHITFIELD, A. G. W. and ARNOTT, W. M., „Myocarditis” and aortic hypoplasia in arachnodactylia. Lancet. **1** : 1387, 1951.
543. WHITTAKER, S. R. F. and SHEEHAN, J. D., *Dissecting aortic aneurysm in Marfan's syndrome*. Lancet. **2** : 791, 1954.
544. WILLIAMS, E., *Rare cases with practical remarks*. Trans. Amer. Ophthal. Soc. **2** : 291, 1873, 1879.
545. WILLIAMS, G., *Some histological aspects of connective tissue metabolism in acute scorbutus*. Brit. J. exp. Path. **40**,31 : 176, 1959.
546. WILLIAMS, J. C. P., BARRET-BOYES, B. G. e.a., *Supravalvular aortic stenosis*. Circulation. **24**,6 : 1311, 1961.
547. WILSON, F. H. H., *Arachnodactyly, congenital cardiac defect and acute rheumatic fever*. Med. J. Austr. **2** : 255, 1952.
548. WILSON, R., *Marfan's syndrome*. Amer. J. Med. **23**,3 : 434, 1957.
549. WINKELMAN, J. E., *Arachnodactylie en Diëncephalon*. Ned. T. Geneesk. **90**,111 : 37, 1946.
550. WINZLER, R. J., DEVOR, A. W. e.a., *Studies on the mucoprotein of human plasma. Determination and isolation*. J. clin. Invest. **27** : 609, 1948.
551. WEYERS, H., *Zur Kenntnis der Arachnodactylie und ihre Beziehungen zu anderen mesodermalen Konstitutionsanomalien*. Z. Kinderheilk. **67** : 308, 1949.
552. WALKER, D. G. and WIRTSCHAFTER, Z. T., *Histiopathogenesis of aortic aneurysms in lathyrus-fed rats*. A.M.A. Arch. Path. **61** : 125, 1956.
553. WIRTSCHAFTER, Z. T., *Acid mucopolysaccharides in the histiopathogenesis of aortic aneurysms in the lathyrus-fed rats*. A.M.A. Arch. Path. **64** : 577, 1957.
- 553a. WALKER, D. G., *Elastic fiber alterations in rats treated with lathyrus odoratus*. A.M.A. Arch. Path. **64** : 434, 1957.
- 553b. WOOD COLEY, Fed. Proceedings. **12** : 292, 1953.
- 553c. WIGHTMAN, J. A. K., *Genito-urinary aspects of Marfan's syndrome*. Brit. J. Urol. **35** : 143, 1963.
- 553d. WOLFF, J., *Aneurysma dissecans aortae tijdens de zwangerschap, baring en graviditeit*. Ned. T. voor Verlosk. en Gyn. **61** : 23, 1963.
- 553e. WIJN, J. F. DE, *Moderne voedingsleer*. Rotterdam, 1959.
554. ZAIDI, Z. H., *Bilateral ectopia lentis in Marfan's syndrome*. Canad. Med. Ass. J. **82** : 265, 1960.
555. ZEEMAN, W. P., *Über ectopia pupillae et lentis congenita*. Klin. Mbl. Augenheilk. **74**,64 : 325, 1925.
556. ZIFF, M., KIBRICK, A. e.a., *Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non-rheumatic diseases*. J. clin. Invest. **35** : 579, 1956.
- 556a. ZIFF, M., *The significance of urinary hydroxyprolinepeptide excretion*. Proc. Roy. Soc. Med. **59** : 9, 1966.